UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER

TOULOUSE

Année 1972 U.E.R. des Sciences Médicales N° 14.

LA FRAGILITÉ CAPILLAIRE DU DIABÉTIQUE

SON EXPLORATION PAR L'ANGIOSTERROMÉTRIE

SON TRAITEMENT PAR L'ÉTAMSYLATE

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en janvier 1972

par

Louis-Charles GAUTHIER

Externe des Hôpitaux

Membres du Jury :

- M. le Professeur Ch. DARNAUD — Président
- M. le Professeur Y. DENARD — Assesseurs
- M. le Professeur J.-P. BOUNHOURE — Assesseurs
- M. le Professeur J. CONTE — Assesseurs
- M. le Docteur R. VOISIN — Suppléant

LA FRAGILITE CAPILLAIRE DU DIABETIQUE

SON EXPLORATION PAR L'ANGIOSTERROMÉTRIE

SON TRAITEMENT PAR L'ETAMSYLATE

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER

TOULOUSE

Année 1972 U.E.R. des Sciences Médicales **N° 14.**

LA FRAGILITÉ CAPILLAIRE DU DIABÉTIQUE

SON EXPLORATION PAR L'ANGIOSTERROMÉTRIE

SON TRAITEMENT PAR L'ÉTAMSYLATE

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en janvier 1972

par

Louis-Charles GAUTHIER

Externe des Hôpitaux

Membres du Jury :

- M. le Professeur Ch. DARNAUD — Président
- M. le Professeur Y. DENARD — Assesseurs
- M. le Professeur J.-P. BOUNHOURE — Assesseurs
- M. le Professeur J. CONTE — Assesseurs
- M. le Docteur R. VOISIN — Suppléant

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITÉS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MÉDICALES

Président de l'Université	M. LARENG
Vice-Président	M. MATHIS
2e Vice-Président	M. MARTIN
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-PURPAN	M. MONNIER
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-RANGUEIL	M. ENJALBERT

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Doyen honoraire	M. CALVET
Doyen honoraire	M. BRUSTIER
Professeur honoraire	M. VALLOIS
Professeur honoraire	M. TAPIE
Professeur honoraire	M. DELAS
Professeur honoraire	M. RISER
Professeur honoraire	M. BUGNARD
Professeur honoraire	M. VINCENT
Professeur honoraire	M. MOREL
Professeur honoraire	M. BOUISSET
Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. JAHIER

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique	M. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	M. FICAT	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMOUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. PASQUIE	Purpan
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologie	M.	
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil
Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. BAZEX	Purpan
Clinique des Maladies des voies urinaires	M. LHEZ	Rangueil
Clinique des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile et Puériculture	M. SOREL	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil
Clinique Odonto-Stomatologique	M. CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI	Rangueil
Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale	M. CALVET	Purpan
Clinique de Pneumo-phtisiologie	M. DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE René	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIÈS	Purpan
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	M. FABRE Jacques	Purpan
Anatomie Appliquée	.....	.....
Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Bactériologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B	M. BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil
Chimie Biologique	M. VALDIGUIE P.	Purpan
Electro-Radiologie	M. MARQUES	Rangueil
Embryologie Générale	M. BROUSSY Jean	Purpan
Hématologie	M. RUFFIE Jacques	Purpan
Histologie	M. BIMES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. DENARD	Purpan
Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. PLANQUES	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. BOULARD	Purpan
Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Physiologie	M. LAPORTE Yves	Rangueil
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISSET	Rangueil
Sémiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE Jacques	Purpan
Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU	Rangueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Chirurgie Générale	M. GEDEON	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan
Médecine Générale	M. RASCOL	Purpan
Oto-Rhino-Laryngologie	M. CLAUX	Rangueil
Physiologie	M. MONTASTRUC	Rangueil
Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Pneumo-Phtisiologie	M. MIGUERES	Rangueil

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.-B.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Carcinologie	M. ESTRADE	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Pédiatrie	M. DALOUS	Purpan
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO Jacques	Purpan
Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Pédiatrie	M. REGNIER	Purpan
Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie et Organogénèse	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C	Rangueil
Bactériologie - Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT Jean	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil
Dermatologie, Vénéréologie	M. DUPRE	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER G.	Rangueil
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	M. BIERME R.	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan
Médecine Interne	M. LE TALLEC	Rangueil
Médecine Légale	M. GREZES-RUEFF	Purpan
Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Néphrologie	M. CONTE Jean	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique	M. UTHEZA Guy	Rangueil
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-Phtisiologie	M. ALBAREDE J.-L.	Purpan
Pneumo-Phtisiologie	M. JOVER	Rangueil
Physiologie	M. GERAL J.-P.	Rangueil
Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Radiologie	M. COMBES P.	Purpan
Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Thérapeutique	M. DENARD	Purpan
Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	M. SALVADOR M.	Purpan
Urologie	M. PONTONNIER Fr.	Purpan
Ophtalmologie	M. BEC	Purpan

AGRÉGÉS

Chirurgie Générale	M. GAUBERT	Purpan

AGRÉGÉS LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université M. PRINEAU J.-P.

L'Université Paul-Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

A MARIE-BRIGITTE ET A STÉPHANE,
avec toute mon affection.

A MES PARENTS,

A TOUTE MA FAMILLE.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

Monsieur le Professeur CHARLES DARNAUD

Professeur de Thérapeutique,
Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez accueilli longuement dans votre service et nous avons pu bénéficier de votre immense culture, de vos profondes qualités humaines.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

Monsieur le Professeur Y. DENARD

Professeur d'Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie,
Médecin des Hôpitaux.

Nous avons bénéficié de votre accueil et de votre confiance. La réalisation de ce travail n'a pu se faire que grâce à votre aide bienveillante.
Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur J.-P. BOUNHOURE

Maître de Conférence - Agrégé de Cardiologie,
Médecin des Hôpitaux.

Votre gentillesse avec les malades, et l'efficacité de votre enseignement ont toujours été pour nous un exemple.

Monsieur le Professeur Jean CONTE

Maître de Conférence - Agrégé de Néphrologie,
Médecin des Hôpitaux.

Vous avez accepté de siéger à notre jury, soyez assuré de toute notre reconnaissance.

Monsieur le Docteur R. VOISIN

Votre sens clinique profond, votre humanisme ont forcé notre admiration ; soyez assuré de notre attachement.

A TOUS MES AMIS.

PLAN

LA FRAGILITÉ CAPILLAIRE DU DIABÉTIQUE : SON EXPLORATION PAR L'ANGIOSTERROMÉTRIE SON TRAITEMENT PAR L'ÉTAMSYLATE

INTRODUCTION.

PREMIÈRE PARTIE

Notions fondamentales sur le capillaire

CHAPITRE PREMIER

ANATOMIE ET STRUCTURE DU CAPILLAIRE SANGUIN :

1re Partie : ANATOMIE DU CAPILLAIRE ;
2e Partie : HISTOLOGIE DU CAPILLAIRE :
- **a)** L'adventice,
- **b)** La membrane basale,
- **c)** L'endothélium,
- **d)** Le flim fibrino-plaquettaire.

CHAPITRE II

PHYSIOLOGIE DU CAPILLAIRE

1re Partie : HÉMODYNAMIQUE ET VASOMOTRICITÉ CAPILLAIRE ;
2e Partie : LA PERMÉABILITÉ CAPILLAIRE ;
3e Partie : LA RÉSISTANCE CAPILLAIRE :
- **a)** Phénomènes mécaniques de temps pariétal,
- **b)** Eléments biochimiques de l'hémostase pariétale,
- **c)** Régulation de la résistance capillaire

4e Partie : LA FRAGILITÉ CAPILLAIRE
- **a)** Mise en évidence :
  - Tests anatomiques : Capillaroscopie
    Biopsie tissulaire.
  - Tests hémodynamiques : Par compression
    Par dépression :
    l'angiosterromètre de Parrot.

b) Mécanisme de la fragilité capillaire :

A - Anomalies de constitution,

B - Modifications hémodynamiques,

C - Anomalies de régulation.

D - Perturbations acquises de la structure de la paroi.

DEUXIÈME PARTIE

La fragilité capillaire chez le diabétique

CHAPITRE PREMIER

MISE EN ÉVIDENCE :

A - **Méthodes d'étude ;**

B - **Résultats.**

CHAPITRE II

MÉCANISME DE LA FRAGILITÉ CAPILLAIRE DU DIABÉTIQUE

TROISIÈME PARTIE

Le traitement de la fragilité capillaire du diabétique par l'étamsylate

CHAPITRE PREMIER :

L'ÉTAMSYLATE :

1re Partie : ORIGINE ET STRUCTURE

2e Partie : PHARMACOLOGIE

3e Partie : ETUDE CLINIQUE DU PRODUIT.

CHAPITRE II

LE TRAITEMENT DE FRAGILITÉ CAPILLAIRE DU DIABÉTIQUE PAR L'ÉTAMSYLATE :

1re Partie : LES MALADES TRAITÉS ;

2e Partie : LE TRAITEMENT ;

3e Partie : RÉSULTATS.

CONCLUSION.

BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

La microangiopathie diabétique est une atteinte généralisée des terminaisons vasculaires qui apparaît comme spécifique de la maladie.

Bien caractérisée au point de vue histologique, elle fait actuellement toute la gravité de l'affection.

En effet, le trouble métabolique et les comas qu'il peut entraîner ne menacent pratiquement plus aujourd'hui la vie du diabétique.

L'athéromatose qui est plus intense et plus précoce au cours du diabète n'en est rien spécifique de la maladie et dans ce domaine le diabétique est, si l'on peut dire, simplement favorisé.

Par contre la microangiopathie, dont la gravité tient avant tout à sa localisation au niveau de la rétine et du rein, fait courir au malade le risque de cécité d'une part, d'insuffisance rénale chronique irréversible d'autre part.

Les lésions histologiques de cette microangiopathie ont été trouvées au niveau des capillaires cutanés au cours de biopsies de peau pratiquées chez des sujets à haut risque diabétique avant que n'apparaisse le trouble de la glycorégulation. Cette notion plaiderait en faveur de la théorie qui voudrait que l'atteinte des microvaisseaux soit à l'origine de la maladie diabétique.

Tout ceci nous montre que l'étude des capillaires chez le diabétique revêt un intérêt primordial.

Le capillaire étant un lieu d'échange, perméabilité et résistance sont ses deux propriétés fondamentales.

Pour étudier la résistance du capillaire le signe du lacet est un bon test mais dont les défauts sont majeurs : peu sensible et d'une imprécision totale.

L'angiosténomètre de PARROT et la technique d'évaluation de l'indice de fragilité vasculaire nous semblent être d'un maniement aisé et d'une fiabilité suffisante pour être utilisés dans la recherche des états de fragilité capillaire chez les diabétiques.

Dans le cadre de cette étude, nous avons testé l'efficacité d'un angioprotecteur dérivé du rouge congo : l'étamsylate. La deuxième partie de cette thèse a été consacrée à cet essai thérapeutique.

Dans la première partie nous envisagerons successivement :

— un rappel sur le capillaire,

— une étude de la fragilité capillaire, sa mise en évidence, ses mécanismes,

— la fragilité capillaire du diabétique.

PREMIÈRE PARTIE

NOTIONS FONDAMENTALES SUR LE CAPILLAIRE

Avant d'exposer les modalités et les résultats de notre travail concernant la fragilité capillaire du diabétique il paraît nécessaire de faire une mise au point sur la structure et la physiologie du capillaire.

La structure du capillaire a été étudiée avec précision par les techniques de microscopie électronique qui ont permis la mise en évidence et la photographie du film endo-endothélial fibrino plaquettaire ; ce film, dont nous verrons plus loin le rôle dans les échanges qui ont lieu au niveau du capillaire, est en permanence le siège de phénomènes de synthèse-destruction comparables à ceux observés au niveau de l'os.

Le capillaire est, d'une part, un vaisseau dont le rôle est de conduire le sang du secteur artériel au secteur veineux, mais c'est d'autre part, à son niveau que se font les échanges et la perméabilité est sa fonction primordiale. La résistance capillaire est la propriété de ces microvaisseaux de résister aux forces de rupture qui s'exercent sur eux, la défaillance ou fragilité capillaire est fréquente dans des affections générales chroniques et en particulier dans le diabète.

CHAPITRE PREMIER

ANATOMIE ET STRUCTURE DU CAPILLAIRE SANGUIN

1re Partie :

ANATOMIE DU CAPILLAIRE

C'est Malpighi qui, en 1661 a pour la première fois décrit le capillaire sanguin comme une anastomose entre la circulation artérielle et la circulation de retour.

Les idées sur ce problème n'ont guère évolué avant 1945 avec les travaux de Krogh et Lewis, et 1948 avec ceux de Chambers et Zweifach qui intègrent le capillaire dans un système fonctionnel et anatomique.

Avant 1945 le capillaire n'est considéré que comme un élément de jonction, ni veine ni artère au niveau duquel grâce à la finesse de sa paroi se font les échanges.

Pour Zweifach le capillaire est l'un des éléments permettant la jonction entre les deux circulations.

Cet auteur décrit un système formé de trois éléments différents :

— le canal préférentiel ou axial s'étend de l'artériole à la veinule ; il présente près de son extrémité artérielle un segment entouré d'une gaine contractile : c'est la méta-artériole ;

— le capillaire vrai naît au niveau de la portion méta-artériolaire du canal préférentiel et se termine près de son extrémité veineuse ; il s'agit donc d'une déviation placée sur le canal préférentiel.

Le capillaire vrai est muni près de son origine d'un sphincter. Sa longueur varie de 5 à 10 microns : c'est une structure intimement liée au tissu qu'elle irigue.
Le trajet du capillaire est peu contourné et la formation de boucles est considérée comme la conséquence d'une maturation par hypoxie chronique.

— Le troisième élément de cette unité fonctionnelle est le canal de SUCQUET qui est une jonction directe entre l'artériole et la veinule. Ce canal possède une musculeuse importante dans sa paroi, son rôle est mal défini.

De cette description anatomique très schématique il faut retenir que le capillaire est une dérivation placée sur le système reliant artère et veine, le passage du sang n'est pas obligatoire à son niveau, la présence d'un sphincter à son extrémité artérielle laisse penser que le capillaire sera plus sensible aux variations hémodynamiques de la circulation veineuse que de la circulation artérielle. Le sphincter protège le capillaire des variations de pression dans le système artériel.

2e PARTIE :

HISTOLOGIE DU CAPILLAIRE

Dans l'étude histologique du capillaire il convient d'opposer deux périodes, avant et après l'introduction des méthodes modernes telles que immunofuorescence et microscopie électronique.

— Auparavant on décrivait trois parties à la paroi du capillaire, soit de l'extérieur vers l'intérieur :

- une gaine conjonctive, avec fibres de réticuline, fibroblastes, tissu lâche peu différencié ;
- un endothélium capillaire fait de cellules espacées et séparées par un cément intercellulaire.

Pour ZWEIFACH le cément est la partie la plus importante de cette couche, sa porosité dépendant de sa composition conditionne les échanges à travers la paroi capillaire ;

- sur le versant interne de la paroi plaquée contre l'endothélium se situe une couche d'enduit plasmatique de nature protéique. La connaissance de cette couche est récente et nous conduit à envisager les conceptions modernes sur l'histologie du capillaire.

— Après les travaux de PALADE (1961) :

On décrit à la paroi capillaire :

— 4 couches qui sont en allant vers la lumière du vaisseau :

- l'adventice
- la membrane basale
- l'endothélium
- le film fibrino plaquettaire endo-endothélial.

a) *L'adventice* est un tissu de transition entre le milieu extra-cellulaire et le capillaire qui le traverse. C'est un tissu conjonctif à fibres de réticuline. Elle peut faire défaut au niveau de certains organes.

b) *La membrane basale* est d'une épaisseur de 4 à 600 Angstrœm et on lui décrit trois parties :

- la lamina diffusa externe de structure mal définie ;
- la lamina dansa médiane opaque aux électrons et osmiophile riche en mucopolysaccharides, donc PAS + elle contient des fibres de réticuline, des fibres de collagène et des fibres élastiques.
- La couche interne de la basale est la lamina rara.

c) *L'endothélium capillaire* est une couche mince dans laquelle les celllules sont toutes en contact, ce contact est plus ou moins serré suivant le capillaire et son état physiologique, les cellules endothéliales peuvent être simplement juxtaposées ou séparées par des perforations cytoplasmiques, mais le plus souvent elles se chevauchent ou sont unies par des desmosomes. A la notion d'endothélium où le cément avait un rôle primordial s'est donc substituée une conception où la cellule domine et où la cohésion de la paroi est réglée par les rapports que contractent les cellules entre elles.

La cellule endothéliale est limitée par une membrane protidolipidique, le pôle interne de la celule émet des villosités et pseudopodes en rapport avec le réticulum endoplasmique.

Le versant basal comprend aussi des pseudopodes et des dépressions qui entrent en rapport avec les digitations de la paroi opposée par l'intermédiaire du réticulum endoplasmique. Le

cytoplasme comprend en particulier des vésicules nombreuses qui jouent un rôle dans le picnocytose, elles représentent le support morphologique de la perméabilité du capillaire.

Entre la basale et l'endothélium se trouvent les péricytes : ce sont des éléments cellulaires peu nombreux situés dans l'espace sous-endothélial avec les caractères histologiques de cellules à haut pouvoir énergétique ; leur rôle serait de libérer certains médiateurs chimiques : histamine, sérotonine, héparine.

On rencontre également dans cet espace sous-endothélial un certain nombre d'éléments figurés du sang qui se sont infiltrés entre les cellules endothéliales.

d) La couche la plus interne de la paroi capillaire est *le film endo-endothélial de fibrine*. C'est un film continu, très fin, séparant les éléments figurés du sang de l'endothélium. Son existence a été démontrée par des techniques d'immuno-fluorescence (COPLEY). Cette zone de structure fibrineuse est en constant remaniement : fibrinolyse et fibrinogénèse s'affrontent.

Ce film endo-endothélial de fibrine est indispensable pour le premier temps de l'hémostase ou temps pariétal puisque la fibrine est nécessaire à la réalisation des phénomènes d'adhésivité et d'agrégation plaquettaire ; la plaquette sanguine participe ainsi de manière physiologique à la constitution du film endo-endothélial que l'on peut donc appeler fibrino-plaquettaire.

Après ce rappel sur la structure du capillaire et son anatomie, il faut insister sur le fait que le capillaire est un vaisseau placé en dérivation sur les anastomoses artério-veineuses. C'est une structure vivante qui est influencée par l'état artériel et veineux et par les caractères du tissu ambiant.

CHAPITRE II

PHYSIOLOGIE DU CAPILLAIRE

Dans ce deuxième chapitre, ayant pour objet la physiologie du capillaire, nous envisagerons d'abord l'hémodynamique et la vaso-motricité du capillaire, puis sa perméabilité, enfin nous terminerons par ce qui est l'objet de notre étude : la résistance capillaire.

1re PARTIE :

HEMODYNAMIQUE ET VASOMOTRICITÉ CAPILLAIRE

— Le calibre du capillaire est loin d'être constant mais les variations pouvant être notées au niveau d'un même capillaire sont purement passives, sous l'influence des courants circulatoires d'amont et d'aval. C'est un vaisseau amorphe sans contractilité propre.

Les facteurs agissant sur la circulation dans le capillaire sont : les tonus musculaires des artérioles et veinules, des ponts artério-veineux et la fermeture ou l'ouverture du sphincter précapillaire.

A l'état normal, il existe un équilibre des résistances artériolaires et veinulaires qui permet de maintenir à peu près constante la pression capillaire. Cet équilibre serait sous la dépendance des gradients de pression partielle d'oxygène et de gaz carbonique entre le sang artériel et veineux.

La micro-circulation dans le capillaire est aussi sous l'influence de facteurs chimiques d'origine locale et issus du métabolisme cellulaire environnant. Ces médiateurs chimiques agissent au niveau des métartérioles, sphincter précapillaire, canal préférentiel, veinule et veine et c'est par l'intermédiaire de ces actions que se trouvent influencés le débit et la pression capillaire.

Dans le capillaire existe un gradient de pression entre l'extrémité veineuse et l'extrémité artérielle de celui-ci. 35 mm de Hg pour la portion artériolaire, 12 mm de Hg pour l'extrémité veineuse. La mesure de ces pressions a été réalisée avec des micropipettes qui ont permis de cathétériser le capillaire à ses deux extrémités (LANDIS).

Mais nous venons de voir plus haut que le débit sanguin dans le capillaire est fonction des pressions régnant de part et d'autre de celui-ci. Ce flux sanguin peut donc se faire dans les deux sens suivant que la pression artérielle est supérieure ou inférieure à la pression veineuse.

Nous avons vu également que le capillaire est protégé, sur son versant artériel par le sphincter précapillaire, des hausses de pressions artérielles. Ce sphincter règle le débit dans le cas ou la pression artérielle domine.

Mais si la pression veineuse augmente au-dessus de 12 mm de Hg, le sang peut pénétrer en sens inverse dans le capillaire et le parcourir à contre courant.

La tension appliquée contre la paroi du capillaire étant proportionnelle au rayon du vaisseau, le capillaire est protégé par son faible calibre.

Dans les augmentations de pression intracapilllaire, le risque de rupture du vaisseau dépend de la résistance capillaire, propriété de la paroi qui repose, avant tout, sur l'état de la membrane basale.

De ce qui précède, nous tirons donc la conclusion que la résistance capillaire est beaucoup plus affectée par les pressions veineuses que par les variations de pressions artérielles.

La progression du flux sanguin dans le capillaire obéit aux lois physiques, il en résulte que les éléments figurés circulent au centre du vaisseau, entourés par un cylindre de plasma dont la vitesse circulatoire va en diminuant au fur et à mesure que l'on se rapproche de la paroi.

Contre la paroi se trouve donc un flim plasmatique presque immobile, au niveau duquel peuvent se produire des réactions de coagulation et de fibrinolyse. C'est ainsi que se constitue le film endo-endothélial fibrinoplaquettaire dont nous avons parlé plus haut.

2° Partie :

PERMÉABILITÉ CAPILLAIRE

La perméabilité permet les échanges au niveau du capillaire entre sang et tissus. Ces échanges intéressent respectivement :

— les gaz dissous dans le plasma,
— les liquides entre plasma et liquides interticiels,
— les ions et substances dissoutes,
— les éléments figurés du sang.

Au niveau de l'anse capillaire le sens des échanges est fonction de la pression hydrostatique existant dans la lumière du vaisseau. Cette pression hydrostatique va en diminuant de l'artériole à la veinule passant de 35 à 12 mm de Hg.

Pour une pression élevée (versant artériel) le courant se fait dans le sens vaisseau-milieu ambiant, pour les basses pressions

hydrostatiques, la pression osmotique des protéines crée un gradient de pression de sens inverse dont l'effet est de ramener des liquides dans la lumière vasculaire.

— La perméabilité du vaisseau dépend de plusieurs facteurs :
- hémodynamiques - pression et condition d'écoulement du sang,
- sanguins - composition chimique,
- et tissulaires : constitution biologique du milieu.

La paroi capillaire pouvant laisser passer des molécules de grosse taille, des éléments figurés du sang, nous sommes obligés de concevoir cette membrane perméable comme percée de pores très nombreux.

— *La cellule endothéliale apparaît être le support* morphologique des échanges au niveau des capillaires, plusieurs phénomènes ont lieu à son niveau.

Diffusion et pinocytose sont les principaux :

- la diffusion peut être passive, c'est-à-dire obéissant aux lois physiques seules et fonction des différences de concentration existant de part et d'autre de la membrane.
  Mais le plus souvent la membrane basale et la cellule endothéliale fonctionnent comme un filtre sélectif, ainsi les substances liposolubles et de charge électrique négative ou neutre ont une vitesse de diffusion supérieure à celles qui sont chargées positivement et hydrosolubles.
- La vitesse de diffusion peut être augmentée pour certaines substances telles le glucose ; il existe dans la cellule endothéliale un transporteur actif pour la substance dont la diffusion est dite facilitée.

Dans certains cas le transport actif peut se faire contre le gradient de concentration, la cellule doit alors fournir de l'énergie pour lutter contre ces forces, l'énergie est fournie par la dégradation des molécules d'A.T.P. qui sont apportées à la cellule endothéliale par les péricytes.

Les mécanismes de diffusion conviennent seulement pour des molécules de faibles dimensions, pour le transport des protéines

de fort poids moléculaire entrent en jeu les phénomènes de pinocytose qui ne sont qu'une variante de la phagocytose.

Les molécules captées sur une face de la cellule par les villosités sont incluses dans des enclaves cytoplasmiques et conduites par l'intermédiaire du réticulum endoplasmique à l'autre pôle de la cellule.

— Il nous faut envisager maintenant les facteurs de régulation de la perméabilité capillaire.

Les variations du flux sanguin sont influencées par les pressions artérielles et veineuse et par l'action de médiateurs chimiques. Histamine, Sérotonine, Bradykinine augmentent le flux sanguin et la perméabilité du capillaire.

Vasopressine, adrénaline, DOPA, en diminuant la pression dans le capillaire, entravent la perméabilité.

Certains éléments figurés du sang jouent un rôle dans la perméabilité capillaire, les plaquettes en libérant Sérotonine et histamine, les polynucléaires par la sécrétion d'un facteur protéique qui lyse les mastocytes avec libération d'histamine.

L'inflammation est un exemple de l'action des leucocytes : la diapédèse des leucocytes entraîne une augmentation de la perméabilité avec rougeur, chaleur et œdème.

On note les mêmes phénomènes lors de la sensibilisation dans le phénomène d'Arthus, on isole une pseudoglobuline de perméabilité ainsi que dans l'hypersensibilité de type retardé ; ce sont des substances « histamine Like » qui sont responsables de l'augmentation de la perméabilité.

La structure de la paroi est le deuxième élément de régulation de la perméabilité capillaire.

La basale peut subir des modifications, elle peut se gonfler et être discontinue.

Dans la rate, la basale discontinue facilité le passage des éléments figurés du sang, en présence d'histamine le gonflement de la basale facilite la filtration à son niveau.

L'endothélium a une structure très variable suivant les organes étudiés. Il subit l'action directe de l'histamine et de la Sérotonine qui augmentent les phénomènes de transport actif qui disjoignent les éléments cellulaires. L'hyaluronidase provoque des modifications morphologiques en dissociant l'endothélium et la basale par dépolymérisation de l'acide hyaluronique.

Le film endo-endothélial fibrinoplaquettaire intervient lui aussi dans la régulation de la perméabilité capillaire, la fibrinolyse diminue la perméabilité par la présence de la plasmine, par contre plasminogène, fibrine, inhibiteurs de la fibrinolyse aumentent la perméabilité.

Nous avons déjà vu que ce film de fibrine est sans cesse renouvelé par l'équilibre de la fibrinogénèse et de la fibrinolyse.

La fibrinolyse inhibe l'augmentation de perméabilité induite par l'insuline, dans ce phénomène ce seraient les fragments moléculaires provenant de la destruction de la fibrine par la plasmine qui combleraient les pores de la membrane basale.

3e Partie :

LA RÉSISTANCE CAPILLAIRE

La résistance capillaire est la propriété de la paroi de s'opposer aux forces de rupture qui s'exercent sur elle. La conséquence en est le maintien des éléments constitutifs du sang dans le lit vasculaire. C'est un des facteurs principaux de l'hémostase à son temps pariétal.

La défaillance de la résistance capillaire dite fragilité capillaire, se traduit par l'extravasation du sang dans les tissus.

On reconnaît trois temps dans l'hémostase qui est la fonction de l'organisme consistant à maintenir le sang en équilibre dans son état physiologique liquide lorsqu'il circule dans les vaisseaux.

— le temps pariétal
— le temps de coagulation
— le temps de fibrinolyse.

a) *Les phénomènes mécaniques du temps pariétal.*

Lors d'une plaie veineuse se produit une vaso-constriction locale par voie réflexe et humérale (décharge de sérotonine). Cette vasoconstriction amène une hyperpression veineuse avec reflux de sang dans les capillaires qui se dilatent d'autant plus que le sphincter précapillaire empêche ce reflux dans l'artère. Ce garrot physiologique ne peut être efficace que si la résistance capillaire est normale. Tout dépend donc de la solidité de la paroi capillaire et de la résistance du sphincter précapillaire. Cette

stase veineuse et capillaire permet la margination des plaquettes, la concentration des facteurs de coagulation et la coagulation elle-même.

b) *Les éléments biochimiques de l'hémostase pariétale :*

Pour que la paroi capillaire soit résistante, il faut que sa structure soit normale, c'est-à-dire qu'elle comporte adventice, basale, endothélium et film endo-endothélial.

Les facteurs tissulaires d'activation de la coagulation sont des lipides qui flitrent facilement à travers adventice et basale, passent dans l'espace sous-endothélial puis sur la face plasmatique des cellules endothéliales.

A ce niveau, mis en contact avec les facteurs plasmatiques de coagulation, ils participent à la fibrinoformation qui va constituer le flim endo-endothélial.

En fait, à ce stade, c'est un produit intermédiaire qui se forme : un monomère de fibrine, soluble qui, par la suite, peut donner de la fibrine insoluble par polymérisation.

D'autre part, les activateurs tissulaires de fibrinolyse et le préactiveur plasmatique activé par les kinases d'origine tissulaire, peuvent hydrolyser le plasminogène pour le transformer en plasmine. C'est le fibrinogène plasmatique qui semble être dégradé par la plasmine et ainsi apparaissent les produits de dégradation du fibrinogène (PDF) qui peuvent former avec les monomères de fibrine (MF) des complexes solubles de monomères de fibrine (CSMF) insensibles à l'action de la thrombine mais précipitables par le facteur 4 plaquettaire.

Ainsi, fibrinolyse et fibrinoformation aboutissent à la formation d'un complexe soluble d'équilibre fait de monomères de fibrine et de produits de dégradation du fibrinogène. Ce film endo-endothélial étant une zone en perpétuel renouvellement et en équilibre, qu'apparaisse un déséquilibre et la résistance capillaire est perturbée.

Une hyperfibrinolyse et les PDF dominent, lyse des CSMF et de la fibrine ; le film disparaît et survient une hémorragie diffuse ou un prupura. C'est le cas dans la diminution des inhibiteurs de la fibrinolyse (cirrhose) ou dans la libération des activateurs dans le plama (intervention chirurgicale).

A l'inverse, la fibrinolyse peut disparaître, les PDF sont insuffisants pour neutraliser les MF et les dépôts fibrineux se produisent avec amorce de thrombose.

Pour que le film endo-endothélial soit de bonne qualité, de nombreux facteurs plasmatiques de coagulation et de fibrinolyse doivent être à leurs taux physiologiques et d'activité normale.

On voit donc à quel point résistance capillaire et hémostase sont liées. On peut dire que la résistance capillaire est partie intégrante de l'hémostase mais aussi que divers facteurs de celle-ci servent à la régulation de celle-là.

c) *La résistance capillaire subit une régulation hormonale qui est* soupçonnée à partir de l'observation des variations de la résistance au cours de la réponse à l'agression : après une phase d'augmentation succède une crise capillaire puis un retour à la normale. La phase d'augmentation de la résistance est sous la dépendance des glucocorticoïdes surrénaliens sécrétés sous l'action de l'ACTH hypophysaire, la vasopressine a la même action. La phase de diminution de la résistance peut être réalisée par injection de STH.

Mac Graw a provoqué chez l'animal une baisse de la résistance capillaire par surrénalectomie qui a été normalisée par l'injection de cortisone. L'Adrénaline augmente aussi la résistance capillaire.

— L'animal, privé de thyroïde, présente une augmentation importante de sa résistance et l'injection de thyroxine l'abaisse franchement.

On peut donc opposer deux groupes de sécrétions hormonales à effet contraire sur la résistance capillaire :

— d'une part, hormone somatotrope et thyroxine qui l'abaissent ;

— d'autre part, ACTH, cortisone, vasopressine et adrénaline qui l'augmentent.

On peut également opposer des hormones à action lente et prolongée (STH et Cortisone) et des hormones d'action rapide (thyroxine, vasopressine, adrénaline) mais de courte durée ;

— l'insuline provoque une augmentation de la résistance capillaire qui parvient à un maximum en six heures, il faut environ 48 heures pour qu'elle revienne à la normale.

Cette notion n'est pas sans importance pour expliquer dans les chapitres qui vont suivre la fragilité capillaire rencontrée chez les diabétiques.

L'acide ascorbique qui, seul n'a pas d'action sur la résistance capillaire, est indispensable à l'action des hormones énumérées ci-dessus. La vitamine C semble agir par son pouvoir d'oxydoréduction au niveau des cellules.

— D'autres agents interviennent également dans la régulation de la résistance capillaire :

- la plasmine et les activeurs de la fibrinolyse qui diminuent la perméabilité et augmentent la fragilité capillaire ;
- les facteurs psychologiques semblent agir par l'intermédiaire des sécrétions hormonales ;
- les facteurs physiques : le froid augmente la résistance, le chaud la diminue, les rayons X et ultraviolets l'augmentent.

Nous en arrivons pour terminer à l'action des agents pharmacodynamiques sur la résistance capillaire :

- les catecholamines provoquent une vasoconstriction résultant de la contraction des fibres lisses des vaisseaux qui a pour conséquence une diminution du flux sanguin, une vacuité capillaire ; la perméabilité diminue et la résistance capillaire augmente.

Au niveau du cœur et du cerveau on assiste à une vaso-dilatation active, avec dilatation des capillaires, augmentation de la perméabilité ;

- la sérotonine a un effet vaso-constricteur maximum sur les veinules d'où stase capillaire et augmentation de la perméabilité ;
- l'histamine a un effet comparable à celui de la sérotonine ; c'est-à-dire l'augmentation de la perméabilité et diminution de la résistance capillaire ;
- les kinines ou polypeptides vasodilatateurs ont également une action régulatrice sur perméabilité et résistance capillaire.

La bradykinine est vasoconstrictrice pour les veinules et provoque une dilatation capillaire passive, avec augmentation de la perméabilité et diminution de la résistance capillaire.

La plasmine diminue la perméabilité capillaire en colmatant les pores, mais cette action est contrebalancée par le rôle activeur du collidinogène qu'a la plasmine ; par cette action elle augmente la perméabilité capillaire.

Ayant ainsi envisagé rapidement l'anatomie, la structure et la physiologie du capillaire, nous allons nous étendre plus longuement sur la fragilité capillaire, carectère que nous avons étudié et traité chez les diabétiques.

4e Partie :

LA FRAGILITÉ CAPILLAIRE

La fragilité capillaire est rencontrée dans de nombreuses affections aiguës ou chroniques, comme signe principal ou comme signe d'accompagnement. Cette diminution de résistance du capillaire peut relever d'anomalies du sang ou du capillaire lui-même. Mais avant d'étudier les mécanismes de la fragilité capillaire, nous allons envisager les méthodes employées pour la mettre en évidence.

a) MISE EN ÉVIDENCE DE LA FRAGILITÉ CAPILLAIRE :

Le capillaire qui est une structure microscopique se prête mal à l'examen et c'est pourquoi, malgré les progrès considérables faits dans la connaissance théorique de la micro-vascularisation, les méthodes cliniques ou biologiques d'exploration du capillaire ont relativement peu évolué.

On peut grouper ces méthodes en deux grandes catégories :

— les tests anatomiques,

— les tests hémodynamiques.

1. Les Tests anatomiques.

Ces tests permettent de voir le capillaire vivant dans la capillaroscopie, mort et fixé dans les biopsies tissulaires.

— *La capillaroscopie* utilise un dispositif optique avec lumière réfléchie et grossissement de l'image au moyen d'une loupe ; les parois capillaires sont le plus souvent mal vues mais certaines altérations morphologiques microscopiques sont bien décelées ; cette

technique est utilisée en particulier pour le diagnostic de la maladie de RENDU OSLER et pour la maladie de SCHOMBERG. L'avantage de cette méthode qui est une vision directe du capillaire et de ses lésions possibles ne compense pas les inconvénients multiples qu'elle présente : manque de simplicité, de rapidité, nécessité d'un matériel compliqué et d'opérateurs entraînés. Pas d'évaluation chiffrée de la fragilité capillaire.

— *La biopsie tissulaire* par contre est de réalisation plus facile. Elle peut rendre de grands services et a pour but de mettre en évidence des lésions anatomo-pathologiques du capillaire sur des fragments tissulaires prélevés et fixés.

Ainsi dans les altérations congénitales, elle permet de déceler des télangiectasies hémorragiques de la maladie de RENDU OSLER.

Dans les fragilités capillaires acquises on peut, grâce à elle, préciser les lésions capillaires au cours de certaines maladies infectieuses (scarlatine, diphtérie, typhus) ou immuno-allergiques comme les lésions vasculaires et périvasculaires du purpura rhumatoïde de SCHOENLEIN HENOCH avec ses hémorragies capillaires, ses infiltrats péri-vasculaires et dermiques de nature histio-lymphocytaire ; cet aspect n'a pas de valeur formelle.

Cette méthode est très employée pour étudier la microangiopathie dabétique. Elle a permis de mettre en évidence les lésions élémentaires de cette angiopathie fréquente chez le diabétique, l'altération fibrillaire, les dépôts entre basale et endothélium. L'étude anatomopathologique a donné son individualité à cette lésion par rapport à l'athéromatose banale.

Sa présence chez des sujets à risque diabétique élevé (hérédité notamment) mais dont le métabolisme glucidique est encore apparemment non perturbé a fait avancer l'hypothèse que cette lésion serait d'origine génétique et non secondaire aux troubles du métabolisme glucido lipidique rencontré chez le diabétique.

Cette méthode d'étude a cependant ses limites :

C'est une étude statique du capillaire qui n'étudie que sa structure et non pas sa fonction.

Bien qu'anodine, la biopsie ne peut pas être infiniment répétée.

Enfin elle demande le concours d'un anotomo-patholigiste entraîné.

2. Les Tests Hémodynamiques

La résistance capillaire est mise à l'épreuve par des pressions et dans les cas de fragilité capillaire avérée une augmentation minime de la pression intracapillaire peut provoquer la rupture et l'apparition d'une tache hémorragique superficielle. C'est la pétéchie.

D'où l'idée de sensibiliser par diverses techniques l'exploration de la résistance en faisant varier, voire en augmentant les pressions qui s'exercent sur ia paroi afin de provoquer des pétéchies. Leur apparition permet ou non d'affirmer l'existence d'une fragilité capillaire. Ceci peut être réalisé de deux façons différentes :

— méthodes dites par compression,

— méthodes dites par dépression.

Les méthodes par compression :

Leur principe consiste à créer une gêne au retour veineux, l'hyperpression veineuse entraîne une dilatation des capillaires et une augmentation de la pression dans leur lumière.

La plus ancienne technique est celle du lacet, méthode simple, assez rapide, non douloureuse mais imprécise et ne permettant pas de chiffrer la fragilité capillaire.

La pose d'un garrot à la partie supérieure du bras ou de l'avant-bras a pour effet, le plus souvent de supprimer toute vascularisation du membre. Dans ce cas on ne peut obtenir d'hyperpression veineuse puisque l'apport de sang artériel est nul. Le test est sans valeur. On ne peut contrôler, par traction sur le garrot une circulation artérielle et une absence de circulation veineuse.

La méthode de Roskin, dite du brassard, pallie cet inconvénient.

Le brassard d'un appareil à tension est placé sur le bras, immédiatement au-dessus du pli du coude. On le gonfle à une pression égale à la moitié de la somme des pressions minimales et maximale. Ainsi est assurée une circulation artériellle mais la circulation de retour est arrêtée dans sa plus grande partie. L'appareil est maintenu en place pendant dix minutes. Selon le nombre, la confluence des pétichies apparues au pli du coude et sur l'avant-bras, lorsqu'on a

relâché la pression, l'épreuve est notée négative ou positive. Chez les sujets normaux on n'observe pas de purpura, le signe du lacet est négatif.

Diverses adaptations de cette méthode ont été proposées mais qui n'apportent pas d'élément bien important. Citons les méthodes de FRUGONI et RUMPEL-LEEDE.

Ces méthodes ont pour avantages leur simplicité et leur rapidité, leur parfaite inocuité permet des contrôles multiples, le matériel nécessaire est très peu important.

Leur défaut est leur manque de précision, on peut dire qu'il y a ou non fragilité capillaire avec ces tests mais cette fragilité ne peut être que très grossièrement évaluée. Les techniques souffrent également d'un manque de standardisation. Suivant les praticiens on relève des discordances :

— sur le temps de pression exercée : de 3 à 15 minutes ;

— sur le lieu où l'on étudie les pétéchies :

Certains envisagent divers secteurs du bras, de l'avant-bras, du dos de la main. STAVEM, en 1965, a établi qu'il y a des variations importantes de la résistance suivant l'âge du patient, son sexe, le lieu où la fragilité est recherchée sur le corps.

Et enfin, sur quelle surface doit-on compter les pétéchies ? Sur une partie de l'avant-bras, sur tout l'avant-bras ?

GOTHLIN avait tenté un effort louable de standardisation. Après de nombreuses études, il avait défini comme meilleure surface de comptage pour la méthode du brassard un cercle de 6 cm de diamètre tracé au pli du coude.

Tous ces inconvénients ont fait que les cliniciens préfèrent actuellement les méthodes par dépression.

Les méthodes par dépression :

Alors que dans les méthodes qui viennent d'être envisagées on teste la résistance de la paroi en augmentant la pression sanguine qui lui est appliquée, ici on cherche à créer une dépression sur le versant externe de la membrane capillaire, alors que celle-ci reste soumise sur son versant interne à une même pression sanguine hydrostatique, d'où l'expression de « méthode de Succion ».

L'appareillage utilisé est simple : en France on emploie plus couramment le capillaro-dynamomètre de LAVOLLAY ou l'angios-

térromètre de PARROT. C'est ce dernier appareil que nous avons utilisé dans notre étude.

L'appareil se compose d'une petite chambre étanche en matière plastique transparente et formant ventouse, reliée à un manomètre et que l'on applique en général sur la région sous-claviculaire et toujours sur un endroit glabre. Sur 3 emplacements voisins et au moyen d'une petite pompe aspirante, on établit lentement les dépressions désirées —40, —30 et —20 centimètres de mercure. La ventouse est laissée, pour chaque valeur en place pendant une minute.

Pour chacun des tests, les pétéchies apparues dans la circonférence délimitée par la cupule sont dénombrées.

Les résultats de ce comptage sont traduits de la manière suivante :

moins de 3 pétéchies = 0
de 3 à 5 pétéchies = +
de 5 à 10 pétéchies = + +
plus de 10 pétéchies = + + +
Ecchymose = + + + +

Il a été établi un système de notation qui affecte chaque croix d'un coefficient ; ce coefficient qui peut être de 5, 10 et 15 est inversement proportionnel à la dépression appliquée, puisque, théoriquement, pour une plus forte dépression devraient apparaître un plus grand nombre de pétéchies :

pour — 40 cmHg + = 5
pour — 30 cm + = 10
pour — 30 cm + = 15

L'addition des croix pour chaque dépression permet d'obtenir un chiffre qui est l'indice de fragilité vasculaire ou IFV (voir schéma N° 1). Cet indice peut avoir des valeurs extrêmes de 0 et 120.

Telle est donc la méthode que nous avons employée pour tester la fragilité capillaire chez le diabétique.

Mais auparavant, pour avoir un lot témoin, nous avons testé un certain nombre de sujets supposés normaux ; les femmes enceintes, les femmes au cours de la menstruation, les sujets avec un traitement quelconque ont été éliminés d'office.

ANGIOSTERROMETRIE - TABLEAU DE LECTURE

NOMBRE DE PETECHIES	NOTATION	DEPRESSIONS A LA VENTOUSE		
		-40	-30	-20
MOINS DE 3	0			
3 à 5	+	X		X
5 à 10	++			
PLUS DE 10	+++		XXX	
ECCHYMOSE	++++			
	COEFFICIENTS :	5	10	15

CALCUL DE L'INDICE DE FRAGILITE VASCULAIRE 5 + 30 + 15 = 50

SCHEMA N° 1

Le nombre de sujets étudiés a été de 51 dont 27 hommes et 24 femmes ;

Les âges extrêmes des sujets étudiés ont été de 19 et 51 ans.

Résultats : les valeurs extrêmes rencontrées sont de 0 et 65.

La moyenne de l'IFV pour les 51 sujets est de 19. Nous avons reproduit sur le schéma 2 les résultats de cette étude avec, en ordonnée les valeurs d'IFV et en abcisse le nombre de sujets présentant chaque valeur rencontrée.

Nous pouvons d'après ce schéma isoler 3 groupes de sujets :

— le groupe 1 qui comprend 26 sujets (51 %), c'est donc à peu près la moitié de l'effectif qui a une valeur d'IFV, comprise entre 0 et 10. Ces sujets sont définis comme seuls normaux par de nombreux auteurs.

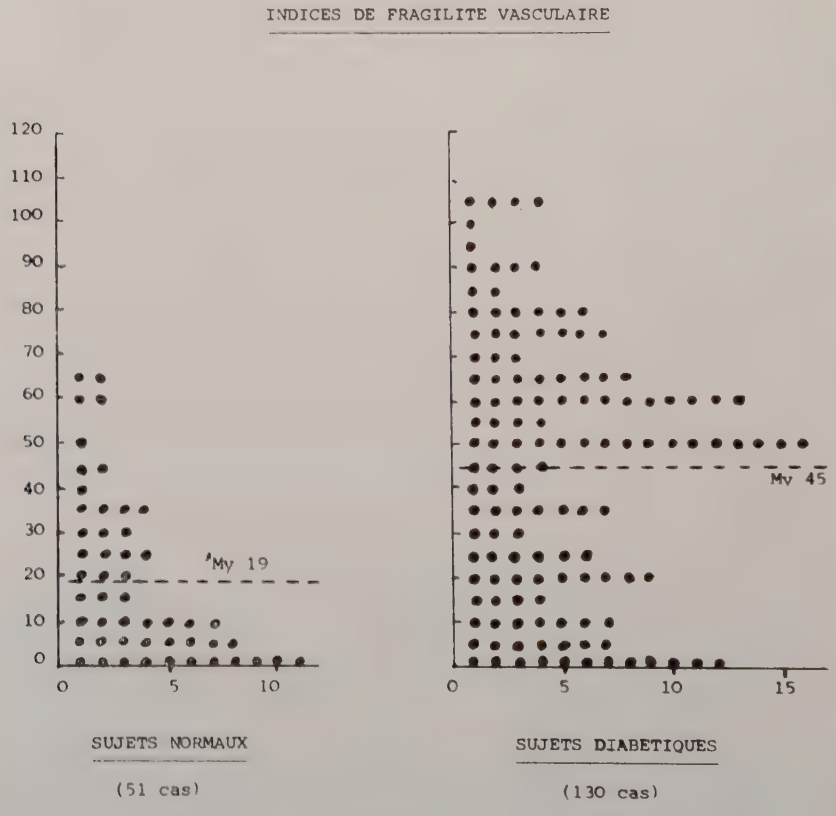
— le groupe 2, dont l'IFV va de 15 à 45 et que l'on pourrait appeler groupe intermédiaire, comprend 20 sujets soit 40 % de l'effectif.

— le groupe 4, dont l'IFV est supérieur ou égal à 50 et qui ne comprend que 5 sujets, est franchement anormal.

Donc, sur 51 personnes testées, nous avons rencontré 5 fragilités capillaires affirmées, c'est-à-dire une proportion de 9 %.

Le groupe intéressant à considérer est le groupe intermédiaire dont la fragilité est supérieure à la moyenne. Faut-il considérer ces sujets comme malades ? Faut-il traiter leur fragilité capillaire ?

Dans tous les cas, nous pensons qu'un contrôle est nécessaire pour confimer la valeur mesurée et pour porter l'indication d'un éventuel traitement.



SCHEMA N° 2

Cette étude du sujet normal nous a permis de choisir la valeur à partir de laquelle nous considérerons un malade comme atteint de fragilité capillaire certaine et c'est à partir de cette valeur que nous traiterons les sujets.

La valeur de 50 qui est la limite supérieure du groupe intermédiaire nous a paru être convenable.

Que faut-il penser de l'angiostérrométrie comme méthode d'exploration de la fragilité capillaire ?

Nouse pouvons retenir contre elle :

— la relative subjectivité qui existe irrémédiablement dans la lecture du résultat ; il est nécessaire de laisser diminuer la congestion locale qui est apparue au cours de l'aspiration avant de commencer à dénombrer les pétéchies et malgré cela il est parfois difficile de dire si telle tache doit être comptée ou non.

Le caractère subjectif de la mesure peut être atténué quand elle est effectuée toujours par le même opérateur entraîné.

Certaines causes d'erreur en plus ou en moins existent et qu'il faut signaler :

— la pigmentation naturelle ou solaire de certains sujets empêche une estimation exacte des résultats ;

— les sujets à pilosité trop développée ne doivent pas être testés en dehors d'une zone glabre. La région sous-claviculaire est rarement velue, cependant dans de rares cas, nous avons dû écarter de notre étude quelques sujets.

Tels sont les principaux défauts de cette méthode ; ils sont à notre avis largement compensés par ses avantages qui sont nombreux :

— avant tout la simplicité et la rapidité de la méthode, en 5 minutes l'étude est faite sur un malade par un expérimentateur entraîné ;

— son inocuité est appréciée du malade qui l'accepte fort bien et chez qui elle peut être répétée à de nombreuses occasions ;

— son faible prix de revient puisque l'appareil est d'une grande simplicité.

Mais son principal intérêt a été pour nous, la transcription numérique d'un caractère biologique qui seule permet l'établissement de moyennes, la comparaison et l'étude de l'évolution de ce caractère.

Après avoir étudié les diverses méthodes permettant de mettre en évidence la fragilité capillaire nous allons essayer de cerner les mécanismes responsables de cette fragilité.

b) MÉCANISMES DE LA FRAGILITÉ CAPILLAIRE

La fragilité capillaire peut être plus ou moins prononcée ; elle survient dans un grand nombre d'affections comme signe principal ou symtôme d'accompagnement.

Il ressort des notions que nous avons développées jusqu'à maintenant que la diminution de la résistance capillaire peut relever d'anomalies du contenant, c'est-à-dire du capillaire lui-même ou d'anomalies du contenu, le sang.

Ce dernier peut être dépourvu de certains facteurs ou éléments figurés nécessaires à la constitution de la paroi vasculaire, ou véhiculer des substances nocives pour cette même paroi, il peut aussi s'écouler selon des critères hémodynamiques perturbés. Ceci nous permet de distinguer pour la commodité de l'exercice :

Anomalies de constitution des capillaires.

Modifications hémodynamiques du flux sanguin.

Anomalies de régulation de la résistance capillaire.

Perturbations acquises de la paroi.

A) *ANOMALIES DE CONSTITUTION*

Ce sont pratiquement toujours des affections congénitales. Ainsi dans la maladie de Rendu Osler il s'agit d'un dystrophie vasculaire héréditaire. Ces vaisseaux présentent des télangiectasies cutanéo-muqueuses qui sont le lieu de ruptures vasculaires fréquentes. Une maladie congénitale peut retentir sur le capillaire, par exemple dans les cardiopathies congénitales.

B) *MODIFICATIONS HÉMODYNAMIQUES*

Quand elles sont très importantes, elles peuvent entraîner la rupture d'un paroi capillaire de constitution normale d'où apparition d'un syndrome de fragilité avec purpura ou hémorragies. Nous

avons déjà signalé que, par sa structure anatomique, le capillaire est plus sensible aux augmentations de pression veineuse qu'aux à-coups tensionnels artériels. C'est là l'origine fréquente du prupura ou des hémorragies qui appartiennent aux complications de l'hypertension portale.

C) *LES ANOMALIES DE RÉGULATION*

Nous avons vu leur importance chez le diabétique où la carence en insuline participe pour une grande part à la survenue de cette complication.

Le purpura fulminans de HENOCH, au cours des méningococcies graves s'associe à une insuffisance surrénale aiguë.

Nous avons envisagé plus haut les facteurs de régulation de la résistance capillaire et la modification de chacun d'eux peut entraîner des troubles à type de fragilité capillaire.

D) *PERTURBATIONS ACQUISES DE LA STRUCTURE DE LA PAROI :*

Nous distinguerons dans ce chapitre les lésions des cellules endothéliales et celles du film endo-endothélial fibrino-plaquettaire.

— *Les lésions des cellules endothéliales :*

Dans le scorbut la carence en vitamine C joue un rôle certain, les cellules endothéliales sont désorganisées, et FEDERICI y a décrit un réticulum endoplasmique élargi avec « cisternæ » ballonisées, ribosomes plus abondants et répartis en amas, et de grandes vacuoles périnucléaires.

Dans certaines intoxications du sang d'origine endo ou exogène, ce sont là aussi les cellules endothéliales qui souffrent. Dans l'insuffisance rénale chronique, à la surcharge du sang en déchets non éliminés et toxiques, s'ajoute une perturbation du nombre et de l'adhésivité plaquettaire.

En pathologie infectieuse, les toxines peuvent créer des lésions des cellules endothéliales, en particulier la toxine de Welchia perfringens et la toxine erythrogène du streptocoque qui agit en même temps sur l'endothélium capillaire et sur le système neurovégétatif.

— *Lésions du film endo-endothélial fibrino-plaquettaire. :*

L'hypofibrinogénémie s'accompagne toujours de fragilité capillaire.

Dans l'hyperfibrinolyse, la destruction de la courbe fibrino-plaquettaire est accélérée, même si cette hyper-fibrinolyse est peu importante. C'est le cas chez les cirrothiques dont le foie ne synthétise plus d'inhibiteurs de la fibrinolyse. Dans les coagulopathies de consommation rencontrées au cours des septicémies à gram négatif et dans les chocs endotoxitniques, le purpura traduit le déficit en facteurs d'hémostase, en fibrinogène et en plaquettes.

Toutes les altérations plaquettaires s'accompagnent d'un purpura, que ce soit un déficit quantitatif ou qualificatif. Enfin le film endo-endothélial peut être insuffisant à la suite d'un déficit du sang circulant en certains facteurs de coagulation.

Telles sont les principales causes de fragilité capillaire. Toutes n'entrent pas en jeu chez le diabétique et nous essaierons dans un autre chapitre de faire la part des choses.

DEUXIÈME PARTIE

LA FRAGILITE CAPILLAIRE CHEZ LE DIABETIQUE

CHAPITRE PREMIER

MISE EN ÉVIDENCE

Après avoir étudié le capillaire au point de vue anatomie, structure et physiologie, puis mis en évidence ce caractère qui est la fragilité capillaire et essayé de déterminer les facteurs qui l'entraînent. nous avons exploré la résistance capillaire au cours du diabète sucré.

Nous envisagerons successivement la méthode d'étude employée, puis les résultats, enfin nous discuterons ces résultats.

A) MÉTHODE D'ÉTUDE

L'étude de la fragilité capillaire des diabétiques a été menée d'une manière absolument semblable à celle employée chez les sujets normaux et que nous avons décrite plus haut.

Cette étude a porté sur 130 malades diabétiques hospitalisés dans le service de diabétologie du CHU de Toulouse.

Nous avons testé uniquement des malades hospitalisés après avoir éliminé ceux qui avaient une pathologie associée au diabète susceptible de provoquer une augmentation de la fragilité capillaire, notamment les cirrhoses hépatiques.

Nous n'avons pas retenu non plus dans notre étude les malades qui étaient en traitement ou qui avaient récemment subi un traitement soit par les antivitamines K, soit par un protecteur vasculaire.

Nous avons donc testé 130 malades diabétiques dont les motifs d'hospitalisation pouvaient être :

— soit la découverte de la maladie diabétique,
— soit une complication (coma, déséquilibre, complication infectieuse ou dégénérative du diabète).

Sur les 130 malades on comptait 58 hommes et 72 femmes. Les âges extrêmes étaient de 19 et 82 ans.

La répartition entre diabète type I et II était à peu près egale :

63 diabètes insulinoprives

67 diabètes non insulinoprives.

La mesure de l'indice de fragilité capillaire a été effectuée grâce à l'angiostérrométrie de PARROT suivant la méthode décrite plus haut et par le même opérateur.

B) LES RÉSULTATS

Les résultats des mesures pratiquées sont inscrits sur le schéma N° 2, sur lequel nous voyons une population de 26 sujets ayant un IFV inférieur ou égal à 10, c'est-à-dire entrant dans le groupe 1. Ce qui fait un pourcentage de 20 % de diabétiques figurant dans ce groupe.

Dans le groupe 2 (IFV compris entre 10 et 50) on compte 36 sujets, c'est-à-dire 28 %.

Dans le groupe 3 à IFV supérieur à 50, on trouve 68 sujets, c'est-à-dire une proportion de 52 %. Nous avons résumé les résultats sur le tableau suivant :

Groupe	Effectif	Pourcentage
I (0 à 10)	26	20 %
II (15 à 45)	36	28 %
III (45 à 50)	68	52 %

Si nous comparons ces pourcentages à ceux obtenus chez 51 sujets normaux :

Groupe	Sujets diabétiques	Sujets normaux
I (0 à 10)	20 %	51 %
II (15 à 45)	28 %	40 %
III (45 à 50)	52 %	9 %

Nous pouvons constater que l'indice de fragilité capillaire du diabétique est très nettement augmenté par rapport à la population de sujets normaux.

Nous avons ensuite séparé les 130 diabétiques en trois groupes en fonction de l'âge de leur diabète, ou plutôt de la date de la découverte de la maladie.

Le groupe 1 comprend les diabètes récents découverts depuis moins de deux ans, nous en comptons 27.

Le groupe 2, les diabètes d'ancienneté intermédiaire, c'est-à-dire de moins de 10 ans : 49 malades.

Dans le groupe 3, ce sont les diabètes anciens c'est-à-dire de plus de 10 ans : 54 malades.

Et dans chacun de ces trois groupes, nous avons compté puis évalué en pourcentage les malades appartenant aux trois catégories de fragilité capillaire vues précédemment.

Nous avons inscrit les résultats sur le tableau suivant :

	Groupe I		Groupe II		Groupe III	
Diabète récent (moins de 2 ans)	8	30 %	9	33 %	10	37 %
Diabète intermédiaire (de 2 à 10 ans)	5	10 %	22	45 %	22	45 %
Diabète ancien (plus de 10 ans)	12	24 %	19	37 %	23	42 %

Cette étude de l'IFV chez le diabétique en fonction de l'âge du diabète ne nous a pas permis de confirmer l'idée généralement admise que l'atteinte vasculaire au niveau du capillaire en particulier, était en rapport avec l'âge de la maladie.

Nous constatons une diminution en pourcentage du groupe I (sujets normaux) après deux ans de diabète mais cette tendance ne poursuit pas dans notre étude quand nous passons au diabète ancien de plus de 10 ans d'âge.

Nos résultats sont à peu près comparables entre les groupes 2 et 3.

Nous pouvons donc, à la lumière de ces résultats affirmer, une fois de plus, que, chez le diatétique, la fragilité capillaire est significativement plus élevée que chez le sujet normal. Cette notion est connue depuis longtemps et les travaux de PLAUCHU et collaborateurs de CANADELL, TARTINVILLE, de WARENBOURG et JAILLARD l'ont déjà illustrée.

Cette fragilité capillaire est facilement expliquée quand elle est rencontrée dans un contexte avec diminution des facteurs d'hémostase plasmatiques, comme dans les cirrhoses, dans les thrombopénies, dans les maladies avec augmentation de la pression veineuse ; nous allons maintenant exposer les théories qui tentent d'expliquer la fragilité capillaire du diabétique.

CHAPITRE II

MÉCANISME DE LA FRAGILITÉ CAPILLAIRE CHEZ LE DIABÉTIQUE

Autant il est généralement admis que le capillaire du diabétique est fragile et que la microangiopathie et l'artérite par athérosclérose ne répondent pas au même mécanisme, autant les hypothèses pathogéniques sont nombreuses, et aucune n'est admise par tous, pour expliquer la microangiopathie diabétique.

Pour BERNARD, MIGNE et PICARD, l'insuline qui est un facteur de régulation de la résistance capillaire, faisant défaut dans le diabète serait en partie responsable de la fragilité capillaire rencontrée chez ces malades.

Mais la fragilité capillaire est aussi fréquente au cours du diabète type I que du type II et les diabétiques traités par l'insuline ne voient pas régresser leur indice de fragilité capillaire.

L'observation chez certains diabétiques d'aucune lésion rétinienne ou rénale malgré l'ancienneté du diabète et parfois aussi malgré un mauvais contrôle de la maladie, la présence à l'examen anatomo-pathologique de lésions spécifiques au niveau des capillaires chez un bon nombre de nouveau-nés ou de jeunes enfants

avec hérédité diabétique et avant que n'apparaissent des modifications de l'hyperglycémie provoquée plaident en faveur d'une origine génétique dans la microangiopathie diabétique. Le gène porteur du caractère « microangiopathie » serait voisin du gêne entraînant le diabète, le plus souvent associés mais pouvant être séparés.

Les liens qui unissent la microangiopathie aux altérations métaboliques sont mal définis. Un mauvais contrôle du diabète aggrave les lésions mais l'hyperglycémie semble agir de manière indirecte. On voit en effet apparaître la rétinopathie et les lésions rénales de manière beaucoup plus précoce chez les diabétiques mal contrôlés et en particulier ne suivant pas un régime pesé.

Ce facteur n'est cependant pas déterminant puisque rétinopathie et KIMMELSTIOEL-WILSON peuvent apparaître précocément chez des diabétiques se soignant d'une manière parfaite.

Enfin toute une série de travaux récents mettent l'accent sur une origine auto-immune possible dans le diabète et sa microangiopathie.

L'étude par DITZEL des vaisseaux de la conjonctive bulbaire chez des enfants de mère diabétique montre que ces enfants présentent dès la naissance des anomalies de structure des vaisseaux. On y voit des altérations du tissu élastique et une accumulation d'une substance PAS +.

Ces mêmes lésions sont rencontrées au cours du pré-diabète avant que les altérations de la courbe d'hyperglycémie provoquée n'apparaissent.

Enfin BLUMENTHAL a montré que les léslons vasculaires précoces fixent l'insulinofluoresceine, le complément et la globuline anti-humaine, elles comprendraient donc des anticorps anti-insuline.

Des lésions vasculaires du type KIMMELSTIEL-WILSON ont pu être provoquées par sensibilisation d'animaux de laboratoire à l'insuline.

Ainsi la microangiopathie diabétique disséminée, point de départ de toutes les atteintes vasculaires ultérieures pourrait avoir pour origine une autosensibilisation à l'insuline.

La stabilisation et même la régression des rétinopathies diabétiques après hypophysectomie ou nécrose hémorragique de l'antéhypophyse (syndrome de SEEHAN) portent à penser qu'il existerait une hormone hypophysaire qui agirait sur les microvaisseaux.

Nous venons donc de voir que la mesure de l'indice de fragilité capillaire avec l'angiostérromètre de PARROT est une méthode simple, et relativement précise pour l'étude de la microvascularisation.

L'augmentation de l'IFV rencontrée chez un grand nombre de diabétiques est un moyen commode de mettre en évidence la microangiopathie spécifique du diabète.

Cette mesure devrait donc faire partie du bilan régulier de la maladie au même titre que l'examen du fond de l'œil. Et à ce titre la notation d'un indice est un grand avantage qui permet la comparaison à distance et l'étude d'une évolution.

TROISIÈME PARTIE

LE TRAITEMENT DE LA FRAGILITE CAPILLAIRE DU DIABETIQUE PAR L'ETAMSYLATE

La fragilité capillaire du diabétique, démontrée dans la première partie, semble être un facteur responsable de la rétinopathie diabétique.

Le défaut de résistance de la paroi capillaire que nous étudions au niveau de la peau par les méthodes de dépression, doit se retrouver au niveau des artérioles rétiniennes et être, à ce niveau la cause de l'apparition des microanévrysmes, qui sont un des premiers signes de la rétinopathie diabétique.

Le microanévrysme se produit non pas à la suite d'une augmentation de pression dans la lumière vasculaire mais plutôt à la faveur d'une déhiscence de la paroi.

La rupture vasculaire et l'hémorragie rétinienne reconnaissent la même origine.

Nous pensons donc que l'étude de l'IVF qui donne une idée assez précise de la résistance capillaire, permet d'apprécier le risque de rétinopathie chez un diabétique surveillé. Une étude parallèle ne nous a pas permis d'affirmer qu'il existe une concordance entre le stade de la rétinopathie et l'indice de fragilité vasculaire du malade.

En effet, nous avons trouvé des indices très élevés chez des malades à fond d'œil normal, et des indices subnormaux chez des malades porteurs de rétinopathies aux stades III ou IV.

Mais de notre étude de l'IFV chez le diabétique s'est dégagée une notion à notre avis très importante ; en effet, en dehors du traitement, on peut rencontrer des fluctuations de l'IVF chez un même

malade à quelques jours de distance. Ces variations ne sont jamais de très grande amplitudte mais elles permettent, à notre avis, d'expliquer les exceptions mentionnées plus haut ; un malade à IVF acctuellement normal peut avoir présenté des poussées de fragilité capillaire responsables de la rétinopathie découverte à l'examen du fond d'œil.

Pour prévenir l'apparition ou retarder l'évolution de la rétinopathie, les diabétologues ont actuellement peu de moyens.

En dehors d'un contrôle aussi proche que possible du physiologique et qui ne peut être assuré que par une diététique qualitative et quantitative stricte, et une insulinothérapie adaptée dans le diabète maigre, un régime seul ou avec hypoglycémiants oraux dans le diabète gras et les diabètes intermédiaires, les autres traitements pouvant agir sur la rétinopathie sont soit, peu efficaces, soit lourds de conséquences comme l'hypophysectomie.

Pour notre travail, nous avons traité trente malades avec un dérigé du rouge congo, l'étamsylate. Et c'est d'après les modifications de l'IFV que nous avons apprécié son action sur le capillaire du diabétique.

CHAPITRE PREMIER

L'ETAMSYLATE

L'étamsylate ou cyclonamine ou 141 MD est le dihydroxybenzène sulfonate 3 de diéthyl ammonium (DBSD).

1re Partie :

ORIGINE ET STRUCTURE

Les recherches sur ce produit ont commencé en 1943 quand Estève, Oriol et Règne, cherchant à obtenir un produit hémostatique efficace, se sont penchés sur le Rouge Congo qui était le plus actif des produits synthétiques employés à l'époque. On connaissait également toute une série de colorants dont la formule chimique s'opprochait de celle du Rouge Congo.

Estève et ses collaborateurs devaient retenir un de ces produits, mais avant d'obtenir un effet hémostatique chez l'animal il falllait attendre un certain temps au cours duquel l'activité pharmacologique était inverse.

C'est en scindant cette molécule que l'on obtint l'acide naphtionique qui agissait d'emblée comme hémostatique. Mais cet acide, peu soluble dans l'eau, posait des problèmes pour sa voie d'administration. Après de nouvelles recherches et avec la collaboration de Règne et Laporte, c'est parmi les dérivés oxydés de l'acide naphtionique que fut choisi le plus actif d'entre eux le dihydroxybenzène sulfonate de diéthylamine.

Les propriétés pharmacologiques de ce nouveau produit furent décrites dans une communication à la Société Française de Thérapeutique et Pharmacodynamie le 21-10-59.

2e Partie :

PHARMACOLOGIE

Parmi les études pharmacologiques du produit nous retiendrons celles de :

Huguet et Thomas : Action de la cyclonamine sur la perméabilité capillaire du rat et sur la résistance capillaire du cobaye carencé en vitamine C (communication présentée le 17-11-65 à la Société Française de Thérapeutique et Pharmacodynamie).

Huguet, Thomas et Raynaud : Action de la cyclonamine sur la perméabilité et la résistance capillaire. Etude complémentaire (Communication présentée le 18-12-68 à la Société Française de Thérapeutique et de Pharmacodynamie).

Migne, Debadier, Raby ; méthode d'étude de l'adhésivité plaquettaire « in vitro » par thromboélastographie, ses modifications sous l'influence d'agents thérapeutiques (communication au Xe Congrès de la Société Européenne d'hématologie, Strasbourg 23 au 28 août 1965).

Raby et Coupier : nouvel hémostatique et antihémorragique de synthèse (Hémostase 1965, V, 389-403).

Nous retiendrons de ces travaux que l'étamsylate : freine l'accroissement de la perméabilité capillaire provoqué chez le rat par l'injection intradermique d'histamine ; normalise la résistance capillaire du cobaye soumis à un régime scorbutigène.

D'autre part, pour MIGNE, DEBADIER et RABY l'étamsylate corrige les altérations du temps pariétal de l'hémostase et cette amélioration s'accompagne de la récupération de la fonction d'adhésivité des plaquettes. Il semble que l'étamsylate agisse en corrigeant le défaut d'adhésivité plaquettaire.

Pour RABY et COUPIER (hémostase 1965) l'étamsylate est à la fois hémostatique et antihémorragique.

— Hémostatique, en activant les processus normaux de l'hémostase. Cette activation se manifeste en renforçant et en maintenant normale la résistance des vaisseaux. Son action à la fois très rapide et prolongée ne peut s'expliquer que par une intervention directe sur l'endothélium ou indirecte par l'intermédiaire de processus de fibrination in situ (Théorie de COPLEY). Son rôle d'accélérateur des processus normaux de coagulation est peu intense à 37°, mais devient important aux températures inférieures (30°) qui sont précisément les températures auxquelles coagule le sang en cas d'hémorragies externes et au cours de l'hémostase chirurgicale.

Son action modérée, voire nulle à 37° fait que le produit n'est pas hypercoagulant dans le système circulatoire et ne peut favoriser le développement de thrombose.

— Par son action spécifique sur la fragilité vasculaire, l'étamsylate peut être considéré comme un antihémorragique dans les deux cas suivants :

Dans les maladies hémorragiques par anomalie isolée du premier temps de l'hémostase, comme l'angiopathie constitutionnelle, les angiopathies acquises de certaines diathèses et maladies de carence (rénaux, hépatiques), les troubles vasculaires des hypertendus et des athéromateux, les ecchymatoses de la période pubertaire et de la ménopause, le purpura sénile.

Dans les diathèses hémorragiques capillaires que l'on peut considérer comme l'association d'une fragilité vasculaire augmentée et d'une coagulopathie (hypofibrinogénémie, angiohémophilie...)

Dans cette éventualité, ce produit de synthèse agira seulement sur le facteur vasculaire. Mais, pourra, associé à un traitement spécifique de la coagulopathie, constituer une thérapeutique d'appoint utile.

L'étamsylate n'entraîne pas de modifications hématologiques au point de vue coagulation. Le temps de QUICK n'est pas modifié, l'action de l'héparine et des anti-vitamines K n'est pas modifiée. L'association à ces médicaments est possible.

Au point de vue toxicité aiguë, la dose léthale par voie intraveineuse chez la souris est de 800 mg par kilogramme et chez le rat de 1 350 mg par kg.

La toxicité chronique a été étudiée par injection intrapéritonéale chez le cobaye et après administration d'une dose quotidienne de 50 mg pendant 60 jours on n'a pas noté de modification de la nutrition, pas de lésion organique, pas de modification de la formule sanguine.

Le DL 50 par voie orale chez l'animal n'a pu être déterminée en raison des hautes doses dépassant la capacité stomacale des animaux.

3e Partie :

ETUDE CLINIQUE DU PRODUIT

Etant donné le grand nombre de publications existant à l'heure actuelle sur l'action de l'étamsylate, nous sélectionnerons seulement les plus intéressantes parmi celles qui traitent de l'action de ce produit au cours de l'atteinte vasculaire du diabète sucré.

Tous ces auteurs ont testé la fragilité capillaire de leurs malades avec l'angiosterromètre de Parrot et avec des méthodes identiques ou peu différentes de la nôtre. Ils ont tous employé l'étamsylate mais selon des protocoles et des voies d'administration variables.

Mais ils sont unanimement d'accord pour conclure que l'étamsylate a une action indiscutable dans la grande majorité des cas traités avec augmentation franche, rapide et durable de la résistance capillaire.

Le test intraveineux que nous avons pratiqué chez plusieurs malades en dehors de l'étude que nous allons présenter plus loin, consiste à injecter, aussitôt après la mesure de l'I.F.V. deux ampoules d'étamsylate par voie intraveineuse. L'I.F.V. est mesuré 60 minutes plus tard et sur une zone cutanée voisine ou symétrique de celle testée la première fois.

Nous avons constaté dans la plupart des cas une amélioration de l'I.F.V. supérieure à 50 % de la valeur initiale.

Le plus souvent dans les travaux que nous avons cités, le produit a été administré par voie orale et les résultats obtenus sont comparables aux nôtres, l'assimilation du produit semble donc satisfaisante par voie digestive.

CHAPITRE II

LE TRAITEMENT DE LA FRAGILITÉ CAPILLAIRE DU DIABÉTIQUE PAR L'ETAMSYLATE

Notre essai thérapeutique avec l'étamsylate a visé la correction d'un I.F.V. franchement augmenté chez les diabétiques. L'étude a porté sur trente malades :

Nous allons envisager successivement :

— la description du groupe de malades traités
— le traitement
— les résultats.

1re Partie :

LES MALADES TRAITÉS

Nous avons vu dans l'étude de la fragilité capillaire chez le diabétique que l'on pouvait considérer trois groupes de malades :

— ceux dont l'I.F.V. est normal
— ceux dont l'IFV est supérieur à 50
— ceux qui ont un I.F.V. intermédiaire.

Nous n'avons retenu pour les traiter que des malades dont l'I.F.V. était supérieur ou égal à 50, c'est-à-dire des malades avec fragilité capillaire importante. Le groupe traité comprenait 30 sujets :

— 13 hommes et 17 femmes.

La répartition par âge se faisait de la manière suivante :

— 1 sujet de moins de 20 ans
— 5 sujets de 20 à 30 ans
— 6 — de 40 à 50 ans
— 2 — de 50 à 60 ans
— 10 — de 60 à 70 ans
— 6 — de plus de 70 ans.

L'âge moyen s'élève à 54 ans.

Selon le traitement nous avons compté 21 diabétiques traités par l'insuline, 9 diabétiques avec traitement oral.

En fonction de l'aspect de la rétine à l'examen du fond de l'œil :

— onze mlades avaient un fond d'œil normal ;

— neuf malades une rétinopathie diabétique au stade I (calibre des vaisseaux irrégulier, et quelques rares micro-anévrysmes).

— sept malades une rétinopathie diabétique au stade II (vaisseaux irréguliers, microanévrysmes, quelques hémorragies punctiformes et en flammèches).

— Deux malades avec rétinopathie diabétique au stade III (hémorragies plus vastes et exsudats).

— Un stade IV de rétinopathie diabétique (rétinite proliférante).

L'ancienneté du diabète nous fait classer les malades en trois groupes :

- les diabétiques récents, de moins de deux ans : 7 malades ;
- les diabètes anciens, de plus de 10 ans : 10 malades ;
- les diabètes entre 2 et 10 ans : 13 malades.

La moyenne de l'I.F.V. au départ avant tout traitement était de 65 avec des valeurs extrêmes de 50 et 105 (voir schéma N° 3).

Nous avons exclu du lot de malades traités tous ceux qui avaient un traitement angioprotecteur ou qui avaient été récemment traités dans ce but, et ceux qui présentaient une pathologie associée au diabète et capable de retenir sur la résistance capillaire du malade.

2e Partie :

LE TRAITEMENT

Le traitement par l'étamsylate que nous avons appliqué, s'est fait par voie intramusculaire à raison de deux ampoules matin et soir. La durée du traitement a été de deux semaines. La tolérance du produit a été parfaite nous n'avons noté aucun effet secondaire,

digestif, cutané, vasculaire ou neurologique. Sur le plan local la tolérance est également très bonne.

Une deuxième mesure de l'I.F.V. a été pratiquée le lendemain de l'arrêt du traitement.

Nous donnons ci-après un résumé des trente observations :

OBSERVATION N° 1

Madame D..., 62 ans.

Hospitalisée pour insuffisance coronarienne,

Diabète découvert à l'âge de 56 ans, pas d'antécédents diabétiques dans la famille.

Pèse 67 kg pour 1,62 m. A pesé jusqu'à 82 kg.

Diabète traité par association Sulfamides-Biguanides

Sur le plan vasculaire, artérite des membres inférieurs (abolition des pouls tibiaux postérieurs et pédieux, diminution bilatérale des indices oscillométriques).

Insuffisance coronarienne avec ischémie lésion en précordiales gauches.

Hpertension artérielle 18/10.

Rétinopathie diabétique au stade II (vaisseaux irréguliers, quelques microanévrysmes).

1) *Mesure de I.F.V. :* —20 —30 —40
++ +++ ++ = 70

2) *Traitement* par deux ampoules d'étamsylate IM X 2 pendant 15 jours.

3) *Mesure de I.F.V. :* —20 —30 —40
\+ ++ ++ = 45

Amélioration de 25.

Résultat assez bon.

OBSERVATION N° 2

Mademoiselle E..., 18 ans.

Diabétique depuis l'âge de 14 ans hospitalisée pour un déséquilibre de son diabète.

Traitement par insuline zinc mixte et régime mal suivi.

Pas d'antécédent familial de diabète connu.

Pèse 69 kg pour 1,66 m.

Sur le plan vasculaire : TA 14/7.

Pas de signe d'insuffisance coronarienne ni d'artérite périphérique, fond d'œil normal.

1) *Mesure I.F.V. :* —20 —30 —40
+ + + + + + + + + = 90

2) *Traitement* par deux ampoules d'étamsylate IM X 2 pendant 15 jours.

3) *Mesure I.F.V. :* —20 —30 —40
+ + + + + + + + = 65

Amélioration : 25.

Résultat assez bon

OBSERVATION N° 3

Monsieur M... Richard, 22 ans.

Etudiant, diabète découvert chez un obsèse avec antécédent familial de diabète (père diabétique obsèse, grand-mère maternelle diabétique).

A l'entrée : 107 kg pour 1,78 m.

Traitement du diabète par Régime et Sulfamide hypoglycémiant..

Examen cardio-vasculaire strictement normal sauf légère hypertension pour l'âge (16/9). FO normal.

1) *Mesure de I.F.V. :* —20 —30 —40
+ + + + + + + + = 75

2) *Traitement* par deux ampoules d'étamsylate IM X 2 pendant 15 jours.

3) *Mesure de I.F.V. :* —20 —30 —40
0 + 0 = 10

Amélioration de 65.

Très bon résultat.

OBSERVATION N° 4

MADEMOISELLE CA... Marie-Thérèse, 22 ans.

Diabétique depuis l'âge de 11 ans et hospitalisée à l'occasion d'un déséquilibre de son diabète provoqué par une infection rhino-pharyngée. Pèse 57 kg pour 1,60 m.

Le traitement du diabète comprend régime diabétique et insuline retard.

Le bilan cardiovasculaire de cette malade est strictement normal.

1) *Mesure de I.F.V. :*

—20	—30	—40	
+++	++	+++	= 80

2) *Traitement* par deux ampoules d'étamsylate IM X 2 pendant 15 jours.

3) *Mesure de I.F.V. :*

—20	—30	—40	
+	+	++	= 35

Amélioration : 45.

Résultat bon.

OBSERVATION N° 5

MONSIEUR L... Urbain, 66 ans.

Diabétique depuis 8 ans, hospitalisé dans le service pour un mal perforant plantaire avec polynévrite diabétique. Le malade pèse 75 kg pour 167 cm.

Diabète traité par régime et association sulfamide Biguanide.

A noter deux enfants sur trois diabétiques dans la famille de ce malade.

Sur le plan vasculaire :

Hypertension artérielle 22/12 sans insuffisance ventriculaire gauche.

Artérite des membres inférieurs au stade I.

Pas de signe clinique ou électrique d'insuffisance coronarienne.

FO : rétinopathie diabétique stade II - III.

1) *Mesure de I.F.V.* : —20 —30 —40
\+ ++ +++ = 50

2) *Traitement* par deux ampoules d'étamsylate IM X 2 pendant 15 jours.

3) *Mesure de I.F.V.* : —20 —30 —40
0 + + = 15

Amélioration : 35

Résultat : Bon.

OBSERVATION N° 6

Mademoiselle P..., 48 ans.

Diabétique depuis l'âge de 18 ans et porteuse d'une rétinopathie diabétique au stade V avec cécité complète.

Diabète traité par insuline retard et régime, tentative de traitement de la rétinopathie par implantation hypophysaire de corps radioactifs.

Pèse 55 kg pour 158 cm.

L'examen cardiovasculaire montre :

une tension à 16/10

une artérite des membres inférieurs au stade I

pas de signe d'insuffisance coronarienne.

1) *Mesure de I.F.V.* : —20 —30 —40
\+ ++ +++ = 50

2) *Traitement* par deux ampoules d'étamsylate IM X 2 pendant 15 jours.

3) *Mesure de I.F.V.* : —20 —30 —40
0 0 0 = 0.

Amélioration : 50.

Résultat : Très bon.

OBSERVATION N° 7

Monsieur D..., 66 ans.

Retraité, atteint de diabète depuis 11 ans, sans antécédent familial de diabète, pas d'obésité passée ou actuelle.

Pèse 62 kg pour 167 cm.

Traité depuis la découverte du diabète par insuline retard et régime.

L'examen général montre chez ce malade :

une hypertension artérielle (18/0),

une artérite des membres inférieurs au stade II, une insuffisance coronarienne avec signes diffus d'ischémie, une polynévrite diabétique, une insuffisance rénale débutante (urée 0,60, créatinémie 18mg/1, protéinurie).

Au FO une rétinopathie stade I.

1) *Mesure de I.F.V. :* —20 —30 —40

\+ ++ +++ = 50

2) *Traitement* par deux ampoules d'étamsylate IM X 2 pendant 15 jours.

3) *Mesure de I.F.V. :* —20 —30 —40

0 0 + = 5

Amélioration : 45

Très bon résultat.

OBSERVATION N° 8

Madame V. Jacqueline, 45 ans.

Atteinte de diabète depuis l'âge de 25 ans, traitée depuis lors par insuline retard, plus régime.

Hospitalisée pour rééquilibration du diabète.

A l'entrée : 57 kg pour 1,53 m.

L'examen cardio-vasculaire montre :

une artérite des membres inférieurs au stade I,

une rétinophathie diabétique au stade I.

1) *Mesure de I.F.V. :* —20 —30 —40

\+ ++ +++ = 50

2) *Traitement* par deux ampoules d'étamsylate IM X 2 pendant 15 jours.

3) *Mesure de I.F.V. :* —20 —30 —40

0 + ++ = 20

Amélioration : 30.

Résultat : Bon.

OBSERVATION N° 9

Madame M..., 63 ans.

Atteinte de diabète depuis 9 ans, pèse 57 kg pour 151 cm.

Antécédents familiaux : une sœur diabétique.

Diabète traité par Régime plus sulfamides.

Hospitalisée pour précoma acidocétosique.

Sur le plan vasculaire :

Pas d'hypertension, pas d'insuffisance coronarienne ;

Par contre : artérite des membres inférieurs, stade II.

Rétinopathie diabétique stade I.

1) *Mesure de I.F.V. :* —20 —30 —40

\+ ++ +++ = 50

2) *Traitement* par deux ampoules d'étamsylate IM X 2 pendant 15 jours.

3) *Mesure de I.F.V. :* —20 —30 —40

0 + + = 15.

Amélioration : 35.

Résultat : Bon.

OBSERVATION N° 10

Madame C... Françoise, 49 ans.

Sans profession, diabétique, depuis 20 ans, hospitalisée pour une ostéite du pied droit.

Diabète traité par l'insuline et régime,

Complications vasculaires dominées par une artérite des membres inférieurs au stade III - IV,

Rétinopathie diabétique stade I.

Pèse 69 kg pour 157 cm.

1) *Mesure de I.F.V. :* —20 —30 —40

++ ++ +++ = 65

2) *Traitement* par deux ampoules d'étamsylate IM X 2 pendant 15 jours.

3) *Mesure de I.F.V. :* —20 —30 —40

\+ + + = 30

Amélioration : 35

Résultat : Bon.

OBSERVATION N° 11

Monsieur A... Marius, 73 ans.

Hospitalisé à la suite d'une poussée d'insuffisance cardiaque, est diabétique depuis l'âge de 43 ans, d'abord traité par régime seul puis insuline-retard associée au régime.

Ce malade pesant 50 kg pour 160 cm présente une insuffisance ventriculaire gauche d'origine hypertensive (TA = 22/12).

Une artérite bilatérale et symétrique des membres inférieurs au stade II.

L'examen du fond d'œil montre une rétinopathie diabétique stade II et III.

1) *Mesure de I.F.V. :* —20 —30 —40

\+ ++ +++ = 50

2) *Traitement* par deux ampoules d'étamsylate IM X 2 pendant 15 jours.

3) *Mesure de I.F.V. :* —20 —30 —40

\+ ++ +++ = 50

Amélioration : 0

Résultat : nul.

OBSERVATION N° 12

MONSIEUR M... Antonin, 67 ans.

Hospitalisé à l'occasion de la découverte d'un diabète sous forme de pré-coma acidocétosique. Le malade pesant 75 kg pour 169 cm a tendance à faire des ecchymoses au moindre traumatisme.

La TA est à 15/9. On ne note pas de signe d'insuffisance cardiaque. Le FO est normal.

1) *Mesure de I.F.V. :*

—20	—30	—40	
+ + +	+ + + +	+ + + +	= 105

2) *Traitement :* par deux ampoules deux fois par jour d'étamsylate IM pendant 15 jours.

3) *Mesure I.F.V.* après traitement :

—20	—30	—40	
+	+ +	+ + +	= 50.

Amélioration : 55.

Résultat : Bon.

OBSERVATION N° 13

MONSIEUR M. Michel, 20 ans.

Hospitalisé pour déséquilibre du diabète ; diabétique depuis l'âge de 8 ans, traité par insuline-retard associée au régime.

Chez ce malade pesant 50 kg pour 160 cm, l'examen du fond d'œil est normal.

1) *Mesure de I.F.V. :*

—20	—30	—40	
+ + +	+ + +	+ + +	= 90

2) *Traitement* par deux ampoules d'étamsylate IM X 2 pendant 15 jours.

3) *Mesure de I.F.V. :*

—20	—30	—40	
+ +	+ +	+ + +	= 65

Amélioration : 25.

Résultat : Assez bon.

OBSERVATION N° 14

Madame H... Maria, 73 ans.

Diabétique depuis 3 ans est hospitalisée à la suite d'un déséquilibre du diabète provoqué par une plaie infectée de la jambe gauche.

Cette malade pesant 60 kg pour 155 cm, traitée par régime plus association sulfamide biguanide présente une rétinopathie diabétique au stade I, le bilan vasculaire est par ailleurs normal pour l'âge.

1) *Mesure de I.F.V. :*

—20	—30	—40	
++	++	++	= 60

2) *Traitement :* par deux ampoules d'étamsylate I.M. deux fois par jour pendant 15 jours.

3) *Mesure de I.F.V. :*

—20	—30	—40	
0	+	++	= 20

Amélioration : 40

Résultat : Bon.

OBSERVATION N° 15

Monsieur C... Gabriel, 60 ans.

Diabétique depuis 15 ans est hospitalisé à la suite d'un déséquilibre du diabète provoqué par une infection urinaire.

Ce malade est traité par insuline plus régime.

Monsieur C. pèse 63 kg pour 165 cm.

Sur le plan vasculaire on note une artérite périphérique au stade I, un fond d'œil normal...

1) *Mesure de I.F.V. :*

—20	—30	—40	
+	+++	+++	= 60

2) *Traitement :* par deux ampoules d'étamsylate I.M. deux fois par jour pendant 15 jours.

3) *Mesure de I.F.V. :*

—20	—30	—40	
0	0	0	= 0

Amélioration : 60.

Résultat très bon.

OBSERVATION N° 16

Monsieur P. François, 63 ans.

Diabétique depuis 10 ans est hospitalisé pour une polynévrite diabétique à forme sensitive dominante, le malade pesant 67 kg pour 161 cm est traité par l'insuline et régime ; son bilan vasculaire montre une artérite des membres inférieurs au stade I, une rétinopathie diabétique au stade II et III.

1) *Mesure de I.F.V. :*

—20	—30	—40	
+	+ + +	+ + +	= 60

2) *Traitement :* par deux ampoules d'étamsylate I.M. deux fois par jour pendant 15 jours.

3) *Mesure I.F.V. après traitement :*

—20	—30	—40	
0	0	+	= 5

Amélioration : 55.

Résultat très bon.

OBSERVATION N° 17

Madame L... Rose, âgée de 75 ans.

est hospitalisée pour la découverte d'un diabète à l'occasion d'un syndrome polyurie-podipsie chez une ancienne obèse présentant malgré l'amaigrissement récent une surcharge pondérale : 71 kg pour 165 cm.

Le bilan vasculaire est normal. Chez cette malade, pas de rétinopathie diabétique.

1) *Mesure de I.F.V. :*

—20	—30	—40	
+ +	+ + +	+ + +	= 75

2) *Traitement :* par deux ampoules d'étamsylate I.M. deux fois par jour pendant 15 jours.

3) *Mesure I.F.V.* après traitement :

—20	—30	—40	
0	0	+	= 5

Amélioration : 70

Résultat très bon.

OBSERVATION N° 18

MADAME M. Juliette, 60 ans.

Diabétique depuis 7 ans, hospitalisée pour équilibration du diabète traité par régime et sulfamides.

Cette malade en surcharge pondérale 74 kg pour 152 cm présente une hypertension artérielle (18/10) ; une rétinopathie hypertensive et diabétique (stade II et III).

1) *Mesure de I.F.V. :*

—20	—30	—40	
+ +	+ + +	+ + +	= 75

2) *Traitement :* par deux ampoules d'étamsylate I.M. deux fois par jour pendant 15 jours.

3) *Mesure après traitement :*

—20	—30	—40	
+	+	+	= 30.

Amélioration : 45.

Résultat : Bon.

OBSERVATION N° 19

MONSIEUR B... Roger.

Diabétique depuis 1 an, âgé de 27 ans et traité par insuline-retard et régime avec équilibre satisfaisant est hospitalisé pour bilan de la maladie diabétique.

On ne note aucun retentissement sur l'appareil cardio-vasculaire, le FO est normal.

1) *Mesure de I.F.V. :*

—20	—30	—40	
+	+ +	+ + +	= 50.

2) *Traitement :* par deux ampoules d'étamsylate I.M. deux fois par jour pendant 15 jours.

3) *Mesure I.F.V.* après traitement :

—20	—30	—40	
0	+	+	= 15

Amélioration : 35

Résultat : Bon

OBSERVATION N° 20

MADAME D... Rose, âgée de 87 ans

Diabétique depuis 30 ans, traitée par insuline et régime, est hospitalisée à la suite d'un accident vasculaire cérébral entièrement régressif.

Mme D. pèse 56 kg pour 151 cm. Le retentissement vasculaire se traduit par une artérite des membres inférieurs au stade II, une hypertension artérielle modérée pour l'âge (18/12) une I.V.G. traitée par digitaliques, on ne note pas de rétinopathie diabétique.

1) *Mesure de I.F.V. :*

—20	—30	—40	
++	++	+++	= 65

2) *Traitement :* par deux ampoules d'étamsylate I.M. deux fois par jour pendant 15 jours.

3) *Mesure I.F.V.* après traitement :

—20	—30	—40	
0	0	+	= 5

Amélioration : 60.

Résultat : Très bon.

OBSERVATION N° 21

MADAME V... Lucienne, 65 ans.

Madame V. est attente de diabète gras depuis 8 ans, est hospitalisée à la suite d'une pneumopathie aiguë non bacillaire.

Le diabète de cette malade est traité par sulfamides et régime,

Madame V. pèse 59 kg pour 157 cm.

Sur le plan vasculaire, on note :

— une insuffisance coronarienne avec angor d'effort, sans nécrose myocardique,

— une artérite des membres inférieurs au stade I,

— une rétinopathie diabétique stade II.

1) *Mesure de I.F.V. :* —20 —30 —40
++ ++ +++ = 65

2) *Traitement :* par deux ampoules d'étamsylate I.M. deux fois par jour pendant 15 jours.

3) *Mesure I.F.V.* après traitement :

—20 —30 —40
0 0 + = 5

Amélioration : 60

Résultat : Très bon.

OBSERVATION N° 22

Monsieur A... Claude, 29 ans.

Diabétique depuis 10 ans, traité par régime et insuline-retard.

Ce malade pèse 63 kg pour 163 cm.

Le retentissement vasculaire du diabète est nul.

On note une rétinopathie au stade I.

1) *Mesure de I.F.V. :* —20 —30 —40
++ ++ +++ = 65

2) *Traitement* par deux ampoules d'étamsylate I.M. deux fois par jour pendant 15 jours.

3) *Mesure de I.F.V. :* —20 —30 —40
0 0 + = 5.

Amélioration : 60

Résultat : Très bon.

OBSERVATION N° 23

Monsieur B... Jean, 62 ans.

Porteur d'un diabète insulinoprive depuis 10 ans.

Il pèse 65 kg pour 168 cm, sa tension artérielle est à 14 - 7, on note une abolition des pouls pédieux et tibiaux postérieurs, des signes de coronarite en précordiales gauches.

L'examen du FO montre une rétinopathie diabétique au stade I.

1) *Mesure de I.F.V. :* —20 —30 —40

\+ +++ +++ = 60

2) *Traitement* par étamsylate 2 ampoules IM, deux fois par jour pendant 15 jours.

3) *Mesure I.F.V.* après traitement :

—20 —30 —40

0 + ++ = 20.

Amélioration : 40.

Résultat : Bon.

OBSERVATION N° 24

Madame L... Renée, 65 ans.

Diabétique depuis deux ans et hospitalisée pour une cure d'amaigrissement. La surcharge pondérale est notable (86 kg pour 147 cm.)

La tension artérielle est à 16/10.

Il n'y a pas de signe d'artérite périphérique.

Au fond d'œil on note une rétinopathie diabétique au stade II.

1) *Mesure de I.F.V. :* —20 —30 —40

++ ++ +++ = 65

2) *Traitement* par deux ampoules d'étamsylate I.M. deux fois par jour pendant 15 jours.

3) *Mesure I.V.F.* après traitement :

—20 —30 —40

0 + ++ = 15

Amélioration : 50.

Résultat : Bon.

OBSERVATION N° 25

Madame P... Yvonne, 48 ans.

est atteinte de diabète type II depuis 30 ans, son poids est de 71 kg pour 165 cm.

Sur le plan vasculaire on note avant tout une artérite des membres inférieurs avec troubles trophiques majeurs au niveau du pied gauche.

L'examen du F.O. monte une rétinopathie diabétique stade III.

1) *Mesure de I.F.V. :* —20 —30 —40
++ ++ +++ = 65.

2) *Traitement* par deux ampoules d'étamsylate I.M. deux fois par jour pendant 15 jours.

3) *Mesure I.V.F.* après traitement :

—20 —30 —40
\+ + ++ = 35

Amélioration : 30.

Résultat assez bon.

OBSERVATION N° 26

Monsieur S. Jacques, 77 ans.

Diabétique depuis 10 ans, traité par l'insuline et régime, pesant 60 kg pour 160 cm est hospitalisé àla suite d'un déséquilibre du diabète. On note chez ce malade :

— une insuffisance coronarienne sans nécrose à l'E.C.G.,

— une artérite des membres inférieurs au stade I,

— une rétinopathie diabétique au stade II.

1) *Mesure de I.F.V. :* —20 —30 —40
++ +++ +++ = 75

2) *Traitement* par deux ampoules d'étamsylate I.M. deux fois par jour pendant 15 jours.

3) *Mesure I.V.F.* après traitement :

—20 —30 —40
0 ++ +++ = 35.

Amélioration : 40

Résultat : Bon.

OBSERVATION N° 27

MADAME R. Lætitia, 50 ans.

Hospitalisée à la suite de la découverte d'un diabète chez une très grosse obèse (173 kg pour 159 cm).

Ce diabète est traité par régime hypocalorique et biguanides.

On note chez cette malade une insuffisance cardiaque globale, pas d'artérite des membres, pas de rétinopathie diabétique.

1) *Mesure de I.F.V. :*

—20	—30	—40	
+	+ + +	+ + +	= 60

2) *Traitement* par deux ampoules d'étamsylate I.M. deux fois par jour pendant 15 jours.

3) *Mesure I.V.F.* après traitement :

—20	—30	—40	
+	+	+ + +	= 40

Amélioration : 20.
Résultat : Assez bon.

OBSERVATION N° 28

MADAME D. Irma, 68 ans.

Diabétique depuis 8 ans, traitée par l'insuline est hospitalisée pour une staphylococcie cutanée.

A l'entrée le poids est de 52 kg pour 147 cm.

On note une cataracte bilatérale qui rend le fond d'œil invisible, la tension artérielle est à 15/9 ; les pouls périphériques sont tous perçus.

1) *Mesure de I.F.V. :*

—20	—30	—40	
+ +	+ + +	+ + +	= 75.

2) *Traitement* par deux ampoules d'étamsylate I.M. deux fois par jour pendant 15 jours.

3) *Mesure I.V.F.* après traitement :

—20	—30	—40	
+	+ +	+ + +	= 50.

Amélioration : 25.
Résultat : Assez bon.

OBSERVATION N° 29

MONSIEUR S... Jean, 44 ans.

Diabétique depuis trois mois, traité par l'insuline et hospitalisé pour équlibration.

Ce malade pèse 60 kg pour 167 cm, le retentissement vasculaire est nul, le fond d'œil normal.

1) *Mesure de I.F.V. :*

—20	—30	—40	
+	+ + +	+ + +	= 60

2) *Traitement* par deux ampoules d'étamsylate I.M. deux fois par jour pendant 15 jours.

3) *Mesure I.V.F.* après traitement :

—20	—30	—40	
+	+ +	+ +	= 45

Amélioration : 15.

Echec.

OBSERVATION N° 30

MADAME M. B..., 74 ans.

Madame M. est atteinte de diabète depuis trois ans, traitée par l'insuline, pesant 67 kg pour 162 cm, est hospitalisée pour anorexie et altération de l'état général.

L'état vasculaire est normal pour une personne de 74 ans.

Pas de rétinopathie diabétique.

1) *Mesure de I.F.V. :*

—20	—30	—40	
+	+ +	+ + +	= 50

2) *Traitement* par deux ampoules d'étamsylate I.M. deux fois par jour pendant 15 jours.

3) *Mesure I.F.V. après traitement :*

—20	—30	—40	
+	+ +	+ + +	= 50

Amélioration : 0.

Echec.

3e Partie :

RÉSULTATS DE L'ESSAI THÉRAPEUTIQUE

Nous avons vu que l'I.F.V. moyen calculé sur les 30 malades avant le traitement était de 65.

Après 15 jours de traitement par deux ampoules itramusculaires d'étamsylate matin et soir, la moyenne de l'I.F.V. sur les 30 malades était de *26*.

Voir Schéma N° 3.

EVOLUTION DE L'I.F.V. SOUS DICYNONE I.M.
(CHEZ 30 MALADES DIABETIQUES)

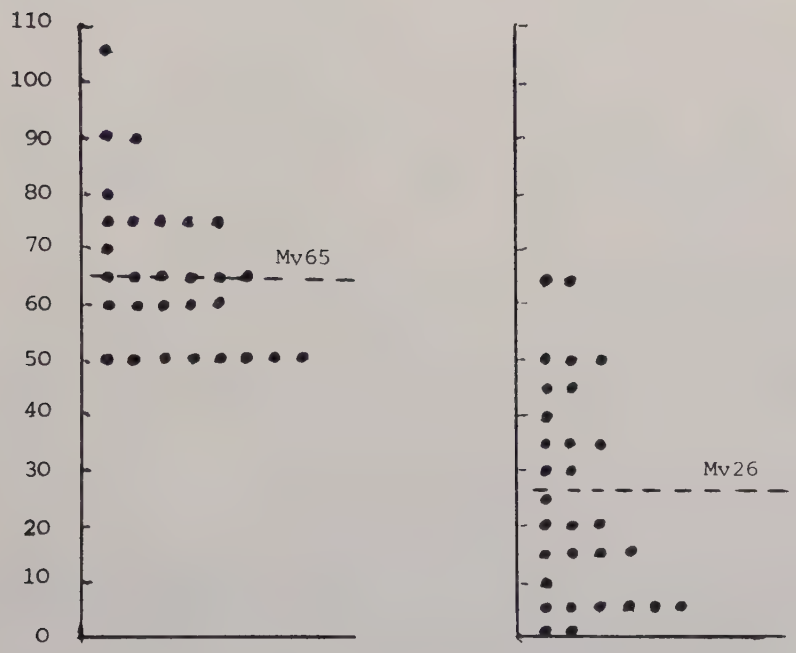


SCHÉMA N° 3

Nous avons convenu de considérer le résultat comme très bon pour les malades dont l'I.F.V. a été après traitement inférieur ou égal à 10.

Comme bon si la diminution de l'I.F.V. après traitement a été supérieure à 50 % par rapport à la valeur de départ.

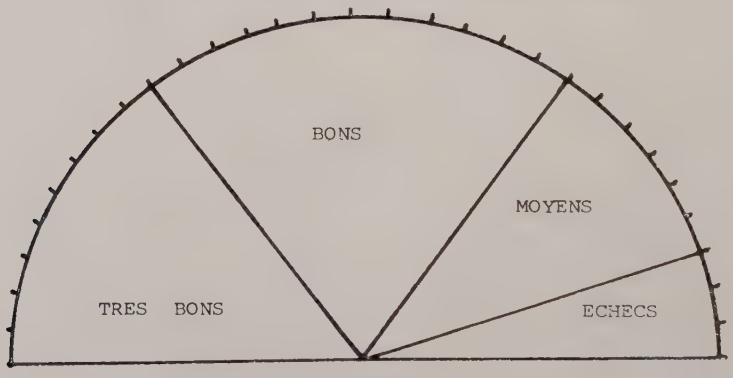
Comme assez bon si cette diminution a été comprise entre 25 et 50 % de la valeur de départ.

Comme nul si la diminution n'a pas été supérieure à 25 % de la valeur de départ.

Nous avons ainsi obtenu les résultats suivants :

Très bons	9	30 %
Bons	12	40 %
Assez bons	6	20 %
Nuls	3	10 %

Ce qui fait une proportion de 70 % de résultats bons et très bons et seulement 10 % d'échec thérapeutique (Schéma 4).



RESULTATS DU TRAITEMENT

SCHÉMA N° 4

Noue ne pensons pas avoir une série suffisamment importante de malades pour étudier l'évolution sous traitement dans des groupes en fonction par exemple de l'ancienneté de la malade, de son type, de l'âge du malade...

Par contre la série de trente malades nous paraît suffisante en raison de la netteté des résultats observés pour affirmer l'efficacité de l'étamsylate sur la fragilité capillaire rencontrée chez le diabétique.

CONCLUSION

La mesure de la fragilité capillaire est devenue, grâce à l'angiostérrométrie, très facile à définir et, à notre avis, devrait faire partie du bilan régulier pratiqué dans certaines affections et en particulier chez le diabétique.

Nous avons pu mettre en évidence, une fois de plus, la fréquence de la fragilité capillaire au cours du diabète sucré, puisque dans le groupe de diabétiques étudié, l'I.F.V. moyen s'élevait à 45 pour un I.F.V. moyen de 19 dans la population témoin.

La microangiopathie est-elle la cause, la conséquence du diabète ? Quel est son mécanisme d'apparition ? Nous ne prétendons pas pouvoir répondre à ces questions, mais le fait est là et l'angiostérrométrie permet d'évaluer la fragilité capillaire, qui fait partie du syndrome vasculaire du diabétique, d'une manière simple et précise.

Après avoir traité des diabétiques à fragilité capillaire élevée, par l'étamsylate, en raison de la réelle efficacité de ce produit et de sa parfaite tolérance, nous pensons que sa prescription peut être très utile chez les diabétiques dont l'I.F.V. est élevé, qu'ils soient ou non porteurs de rétinopathie diabétique patente.

A Toulouse, le 3 janvier 1972.
Le Président de Thèse :
Professeur Ch. DARNAUD.

N° 14.
VU et permis d'imprimer :
Toulouse, le 4 janvier 1972.

Le Président
de l'Université Paul-Sabatier,
Professeur L. LARENG.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALBEAUX-FERNET M. : La micro-angiopathie diabétique. - *Année Endocrinologique* - 20 : 147/162, 1968.

2. BARRAS J.P. : Rheologic properties of blood in capillaries of very small diameter. - *Angeiologie* - 21 : 43/53, janvier-février 1969.

3. BERNARD (J.), BESSIS (J.) : *Hématologie clinique* - Masson, Edit., Paris (1958).

4. BERNARD (J.) - *Maladies du sang* - Collection Flammarion (Paris).

5. BERNARD (J.-G.), MIGNE, PICARD avec la Collaboration de J. SIAU : *Le capillaire et sa pathologie.* - Editions R. Lepine 1968.

6. CAEN (J.), LARRIEU (MJ), SAMAMA (M.), MANET (L.) : *Méthodes d'exploration de l'hémostase.* - Polycopie Gillane, I vol., 167 (1965).

7. CANADELL (J.-M.) : Cyclonamine et fragilité capillaire chez les diabétiques. - *Fiches Méd.*, I, n° 345, janv. 1967.

8. CAUWEN-BERGE M. et coll. : Experimental basis permetting an estimation of the effectiveness of substances with capillarovenous action. - *Angeiologie* - 20 : 13/23, juillet-août 1968.

9. CHAMBERS (R.), ZWEIFACH (B.W.) : Intercellular cement and capillary permeability. - *Physiological Rev.*, 436-463 (1947).

10. CHAZAN B.I. et AL. : The nature of conjonctival microaneurysme. Clinical and electronmicroscopic observations. - *Diabetes* - 17 : 303, 1968.

11. CHAZAN B.I. et AL. : The reactivity and ultrastructure of conjonctival microanevrysm in diabetes. - *Diabetologia* - 5 : 331/8, act. 1969.

12. COLOM B.D. : Cutaneous necrotic capillaritis or " necrotic angiodermitis " ? Cutaneous syndrome indicating général vascular fragility. - *Angeiologie* - 21 : 65/70, Janvier-février 1969.

13. COPLEY (A.L.) : Capillary permeability-capillary incontinence compaction stasis and basement membrane break-down. - 3nd Europ conf. - *Microcirculation Jerusalem. Bibl. Anat.*, 7, 148-155 (1964).

14. COPLEY (A.L.) : Le rôle de la fibrine et de la fibrinolyse dans l'intégrité de la paroi vasculaire. - *Hémostase*, 3, I, 13-35 (1963).

15. DEROT M. et coll. : Diabetic retinopathy and current concepts of diabetic angiopathy.
betic angiopathy. - *Bull. Soc. Ophtalm. Franc.* - 37/45, janv. 1967.

16. GALY P. et coll. : Study of the pulmonary capillary bed in human clinical medecine. Methods and résults. - *Rev. Lyon Med.* - 19 : 335/59, 15 mai 1970 (147 Ref.).

17. GERSON (L.), MERLEN (J.F.) - *Angiologie.* - Doin, édit., Paris (1966).

18. GLICORE (V.) : Inter-relation clinico-pathologique dans l'angiopathie du diabète sucré. - *Journées de Diabétologie - Hôtel-Dieu.* - Ed. Méd. Flammarion, Paris, 314 (1967).

19. GLICORE (V.) et coll. - Study relative of early diagnosis of diabetic microangiopathy by the cutaneous clearance test with risa. - *Diabète* - 16 : 293/4, Oct./déc. 1968.

20. GUILLEMANT (J.-C.) : De la fragilité capillaire, contribution à son traitement. - *Thèse,* Paris (1966).

21. HART A et Al. : Capillary fragility studies in diabetes. - *Brit. Med. J.* - 2 : 89/91, 12 avril 1969.

22. HALPERN (B.N.) : Physiopathologie de la perméabilité capillaire. - G.M. de France, n° spécial 23-30 (1952).

23. HUGUES (J.) : Les tests de fragilité capillaire. - Acta Clin. Belg., 16, 2, 106-113 (1961).

24. LE HUNSEC (J.) et PIERRE (G.) : Utilisation d'un nouvel hémostatique de synthèse, le D.B.S.D., en pratique ophtalmologique chez le diabétique. - *Bull. Soc. d'Ophtalmol.,* LXVII, I, 192-200 (1967).

25. JACQUET M. : Methods of exploration of the terminal vascular bed. - *Angeiologie* - 21 : 79/93, mars-avril 1969.

26. KENG C.-B. et Al. : Reevaluation of the capillary fragility test. - *Med. J. Aust.* - I : 854/6, 26 avril 1969.

27. KRAMAR (J.), MEYERS (V.W.), SIMAY-KRAMAR (M.) : Contribution to the physiology of capillary resistance in the human. - *J. Lab.* Clin. Med., 47, 3, 423-436 (1956).

(28) KRAMAR (J.), MYERS (V.W.), MC CARTHY (H.H.), SIMAY-KRAMAR (M.) - FURTHER stydies of the endocrine relations of capillary resistance. - *Endocrinology,* 60, 589-597 (1957).

29. KRAMAR (J.) : Stress and capillary resistance. - *Amer. J. Phys.,* 175, 69-74 (1953).

30. KRAMAR (J.) : The determination and evaluation of capillary resistance. - *A review of methodology.* - *Blood,* 20, 83-93 (1962).

31. LABORIT M. : Correlations among morphologie, metabolic and enzymatic structures of the capillary and its physiopathology. - *Agressologie.* - 10 : 291/302, juillet-août 1969.

32. MAC GRAW (J.-Y.) : De l'origine hormonale de la régulation de la résistance capillaire. - *Rev. Canad. Biol.,* 19, 4, 339-368 (1960).

33. MARBLE A. : Physiopathologie des microangiopathies du diabète. - Triangle - 7 : 21/30, 1967.

34. MEYER D. et coll. : Ocular hemorrages and capillary fragility. - *Sem.* Hop. Paris - 43 : 975/7, 26 mars 1967.

35. MIROUZE J. : Angiopathie diabétique. - Revue du praticien - 18 : 3735/3746, 1968.

36. MULLANE J.F. : End- vessel reactivity and capillary clearance in diabetes mellitus. - *J. Surg. Res.* - 10 : 101/3, fev. 1970.

37. OFFRET (G.) : L'œil du diabète. *Journées de diabétologie - Hôtel-Dieu.* Ed. Méd. Flammarion, Paris, 305 (1967).

38. PARROT (J.-L.) : Action de la vasopressine sur la résistance capillaire du cobaye. - *J. Phys.,* 48, 21-26 (1956).

39. PLAUCHU (M.), MEUNIER (P.) et Al. : Apport de l'angiosterrométrie au diagnostic de la fragilité vasculaire. Son intérêt dans le contrôle de l'efficacité thérapeutique d'un angio-protecteur. - *Gaz. Méd. France,* 73, 12, 2807-2811 (1966).

40. PLAUCHU (M.), MOLINIE (C.) : Importance diagnostique et pronostique de la fragilité vasculaire. Son traitement actuel. - *Lyon Médical,* 48, 1285-1290, 27 nov. (1966).

41. PLAUCHU, AMOURDEDIEU, ROLLET, JANDOT, KRESSMANN, REYNAUD (1971) : Etude de l'action d'un angioprotecteur sur la fragilité vasculaire des diabétiques. - *Le Journal de Médecine de Lyon,* n° 1206, 5 avril 1971.

42. POIRIER : Ultrastructure des capillaires sanguins. - *Presse med.,* 75, 28, 1469-1472 (1967).

43. POLICARD (A.) : Conf. de Jérusalem sur la microcirculation. - *Presse Méd.,* 74, 7, 337-338 (1966).

44. POLICARD (A.), COLLET (A.) : Données nouvelles apportées par la microscopie électronique à la connaissance des capillaires sanguins. - Rev. Et. Clin. et Biol., 3, 205-207 (1958).

45. RAYNAUD G. et coll. : Sub-conjonctival hemorrhages, their relationship to capillary fragility, their treatment. - *Bull. Soc. ophtal. France* - 68 : 951/64, déc. 1968.

46. ROBSON (H.H.), DUTHIE (J.J.R.) : Capillary resistance and adrenocortical activity. - *Brit. Méd. J.,* 2, 971-976 (1950).

47. SEVIN R. et Al. : Capillary resistance and diabetic retinopathy. Effect of Etamsylate (Cyclonamine or Dicynone). - *Ophtalmologic* (*Basel*) - 1555 : 186/93, 1968.

48. SIAU (J.) : La protection vasculaire - Aperçu physio-pathologique et thérapeutique. - *Méd. Int.*, 2, 4 bis (1967).

49. SIMS (E.A.) et coll. : The relation capillary angiopathy and diabets melitus idiopathic œdema. - *Ann. Intern. Med.*, 63, 972 (1965).

50. SPYRATOS S. et coll. : Various remarks on microcirculation. - *Ann. Oculist.* (Paris) - 201 - 503/15, mai 1968.

51. TARTINVILLE (P.) : Essai de traitement de la fragilité capillaire des diabétiques par la cyclonamine. - *Centre Méd.*, n° 1, 11-16, janv. (1968).

52. TRAISSAC (F.-J.), PACCALIN (J.) : Essais cliniques d'un nouvel anti-hémorragique et angioprotecteur : le 141 M.D. ou Dicynone). - *Bordeaux Méd.*, 2, 331-338, fév. (1968).

53. TUTIN M. et coll. : For a more physiological treatment of diabetes mellitus. Is it possible to prevent appearance of angiopathy. - *Presse Med.*. - 78 : 1351, 20 juin 1970.

54. TUTIN (M.) et coll. : L'angiopathie spécifique dans les diabètes secondaires à des pancréatites et à des neurochromatites. - *Journées de Diabétologie. - Hôtel-Dieu.* - Edit. Méd. Flammarion, Paris, 377 (1967).

55. VAGUE P. : Vascular manifestations in diabetes. - *Marseille Méd.* 106 : 823/7, 1969.

56. VAGUE D. et coll. : Study of cutaneous microangiopathy in diabetes and obesity. *Diabète* - 17 : 212/9, juillet-septembre 1969.

57. WAJCNER G. et coll. : Study of the arterioles of the kidney and skin in 38 diabetic subjects and 66 non-diabetic subjects. - *Presse Med.* - 75 : 2090/4, 14 oct. 1967.

58. WAREMBOURG (H.), BERTRAND (M.) : Etude clinique de la Dicynone. - *Lille Médical*, XII, I, 13-14, (1967).

59. WAREMBOURG et JAILLARD : Le 141 MD dans le traitement de la fragilité capillaire des diabétiques à propos de 60 cas. - *Lille Mécial* 3e série 1970, tome XV, n° 4.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 15

PREMIÈRE PARTIE

NOTIONS FONDAMENTALES SUR LE CAPILLAIRE 17

Chapitre Premier

ANATOMIE ET STRUCTURE DU CAPILLAIRE SANGUIN 18

Chapitre II

PHYSIOLOGIE DU CAPILLAIRE 21

DEUXIÈME PARTIE

LA FRAGILITÉ CAPILLAIRE CHEZ LE DIABÉTIQUE

Chapitre Premier

MISE EN ÉVIDENCE 41

Chapitre II

MÉCANISME DE LA FRAGILITÉ CAPILLAIRE CHEZ LE DIABÉTIQUE 44

TROISIÈME PARTIE

LE TRAITEMENT DE LA FRAGILITÉ CAPILLAIRE DU DIABÉTIQUE PAR L'ÉTAMSYLATE 47

Chapitre Premier

L'ETAMSYLATE 48

Chapitre II

LE TRAITEMENT DE LA FRAGILITÉ CAPILLAIRE DU DIABÉTIQUE PAR L'ÉTAMSYLATE 52

Chapitre III

LES RÉSULTATS.

CONCLUSION 73

BIBLIOGRAPHIE 75

Imprimerie Saint-Joseph — 65 - Tarbes